2012

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا

بأمراض الغدد الصم والاستقلاب

عنوان البحث

حساسيّة ونوعيّة اختبار التثبيط بـ ٨ ملغ ديكساميتازون في التشخيص التفريقي لمتلازمة كوشينغ.

Sensitivity & Specificity of 8mg Dexametasone in the differential diagnosis of Cushing's syndrome

إعداد الدكتورة علا جراد

إشراف المدّرسة الدكتورة زينب العرفي

الفهرس:

قائمة الأشكال:

قائمة الجداول:

الملخّص:

إنّ التمييز بين داء كوشينغ ومتلازمة فرط الإفراز الهاجر صعب في بعض الحالات ومن الضروري إجراء العديد من الاختبارات و ذلك لإثبات التشخيص واجراء التدابير اللازمة للمعالجة.

هدف البحث: حساب حساسية ونوعية اختبار ٨ ملغ ديكساميتازون في التشخيص التفريقي لمتلازمة كوشينغ المعتمدة على ACTH.

الطرائق والمواد: تمّت الدراسة على ذراعين

- الذراع الأوّل: دراسة تراجعية (Retrospective Study) تمّت فيه مراجعة سجلات المرضى المراجعين لشعبة الغدد الصم في مشفى الأسد الجامعي بين عامي ٢٠٠٠ ـ ٢٠٠٩.
- الذراع الثاني: دراسة تقدمية (prospective Study) وتمّت فيه متابعة المرضى المراجعين لشعبة الغدد الصم في مشفى الأسد الجامعي من ٢٠١٠/١/١ وحتى ٢٠١١/٩/١ والذين أثبت لديهم فرط كورتيزولية معتمد على الهرمون الموجه لقشر الكظر.

أجري لجميع المرضى اختبارات اثبات فرط الكورتيزولية ومعايرة ACTH، واختبار التحريض بالجرعات العالية (٨ ملغ ديكساميتازون)

النتائج: كان عدد المرضى الذين راجعوا شعبة الغدد بمشفى الأسد الجامعي وشخّص لهم متلازمة كوشينغ المعتمدة على ACTH خلال ١١عاماً ٧٥ مريضاً ، عدد المرضى المصابين بداء كوشينغ ٧٠ مريضاً (٩٣.٣ %) أما عدد المرضى المصابين بمتلازمة فرط الإفراز الهاجر فخمسة مرضى (٦.٦٦%).

أجري اختبار التثبيط بالجرعات العالية لـ ٧١ مريضاً وأربعة مرضى لم يجروا الاختبار لذلك تم استبعادهم.

كانت حساسية الاختبار ٦٩.٦ %، النوعية ٨٠ %، القيمة التنبؤية الايجابية ٩٧.٨ %، القيمة التنبؤية السلبية ١٦%.

الخلاصة: اختبار ٨ ملغ ديكساميتازون هو من الاختبارات الموجهة وليست المؤكدة للتشخيص لكنه ومع الأخذ بعين الاعتبار العوامل الأخرى كالعمر والجنس والشكوى الرئيسية وقيم ACTH و مرنان النخامى، يصبح هاماً كعامل موجّه وليس مؤكّد.

تصريح :

أصرّح بأنّ العمل على هذه الدراسة تمّ بإتقان وشفافية ولم يتم إعطاؤه كاملاً أو أي جزء منه من أجل الحصول على درجة علمية لأي شخص في جامعة أخرى أو أي هيئة تعليمية .

١. حقوق النشر محفوظة للمؤلف و أي نسخ لجزء أو كامل الدراسة يجب أن يكون بموافقة المؤلف .
٢. الملكيّة العلميّة لهذه الدراسة يعود إلى جامعة دمشق ولا يمكن الاستفادة منها إلا بعد الحصول على موافقة الجامعة.

إقرار:

أوجّه خالص الشكّر والامتنان إلى المدرّسة الدكتورة زينب العرفي التي ساعدتني و منحتني الكثير من وقتها لإتمام هذه الدراسة على أكمل وجه.

وكل الشكّر و العرفان بالجميل إلى جميع أعضاء و مدرّسي قسم أمراض الغدد الصم والسكري وعلى رأسهم أ.د. يونس قبلان و أ. د. نجات صنيج في مشفيي الأسد الجامعي و المواساة الجامعي لما قدّموه لنا من دعم وتعليم خلال فترة إقامتنا.

الدراسات المقدّمة للنشر عن هذا البحث:

حساسيّة ونوعيّة مرنان النخامى مع الحقن الديناميكي في التشخيص التفريقي لمتلازمة كوشينغ المعتمدة على الهرمون الموجه لقشر الكظر في مشفى الأسد الجامعي بدمشق. مجلة جامعة دمشق.

قائمة الاختصارات:

ACTH	Adrenocorticotropin	موجّهة قشر الكظر
BIPSS	Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling	قثطرة الجيب الصخري ثنائية الجانب
BP	Blood pressure	الضغط الشرياني
CRH	corticotropin releasing hormone	الهرمون المطلق لموجّهة قشر الكظر
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	مقايسة مناعية معتمدة على لمعان كيميائي كهربائي
EDTA	Ethylene diamine tetraacetate	ايديتات
UFC	urinary free Cortisol	الكورتيزول الحرّ في البول

١. المقدمة النظرية

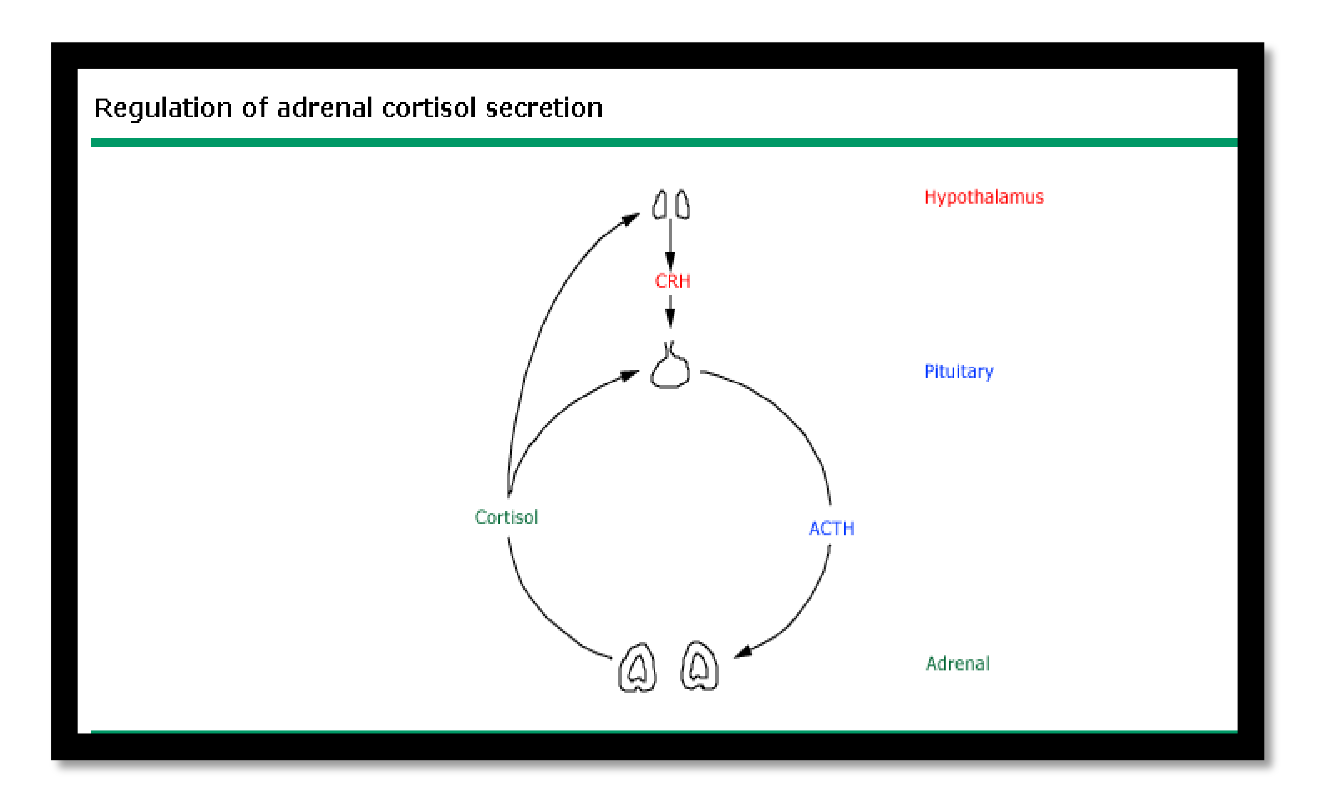
التعريف

تعرَف متلازمة كوشينغ على أنّها ظهور علامات وأعراض ناجمة عن التعرض المزمن لمستويات مرتفعة من الهرمونات القشرانية السكرية الحرة في البلاسما، سواء من الإفراز الداخلي أو من مصدر خارجي [١].

الفيزيولوجيا المرضية والآلية الامراضية والوبائيات:

إنّ الناتج الأخير للمحور الوطائي النخامي الكظري في الحالة الفيزيولوجية هو الهرمون القشراني السكري (الكورتيزول)، والذي يفرز من المنطقة الحزمية والشبكية في الغدة الكظرية تحت تأثير موجهة قشر الكظر Adrenocorticotropin (ACTH) المفرزة من النخامى [١].

وتفرز موجهة قشر الكظر كاستجابة للهرمون المطلق لموجهة القشر corticotropin releasing hormone (CRH) والفازوبرسين المفرزين من الوطاء، يمارس الكورتيزول [الشكل رقم (١)] في الحالة الفيزيولوجية تأثيراً مثبطاً راجعاً على إفراز الفازوبرسين والهرمون المطلق لموجهة القشر من الوطاء (CRH) وتأثيراً مثبطاً على موجهة قشر الكظر من النخامى (ACTH)[١].



الشكل رقم (١) آلية تنظيم إفراز الكورتيزول.[٢]

يفرز الكورتيزول عند الأشخاص الطبيعيين بنظم يوماوي، حيث تكون ذروة إفرازه الساعة الثامنة صباحاً و تتناقص مستوياته أثناء النهار لتصل أدنى معدلاتها عند منتصف الليل، ثم يعود للارتفاع مجدّداً الساعة ٢ صباحاًَ [١-٢].

إنّ فرط إفراز ACTH المشاهد في متلازمة كوشينغ يؤدي إلى زيادة مستويات الكورتيزول بالدم وفقد النظم اليوماوي و خسارة آلية تثبيط المحور الكظري النخامي الوطائي للجرعات المنخفضة من الديكساميتازون[٢].

التظاهرات السريرية.

يؤدي فرط الكورتيزولية إلى زيادة تحرّر الحموض الدسمة من النسيج الشحمي إلى الدم و يثبط عمل اللبتين و إلى تغير التوزع الشحمي في الجسم فتظهر البدانة الجذعية و الوجه البدري و حدبة بوفالو وفي نفس الوقت هناك نحول بالأطراف مع ضعف عضلي، بالإضافة إلى ذلك ترقق الجلد و سهولة التكدّم والترقق العظمي.

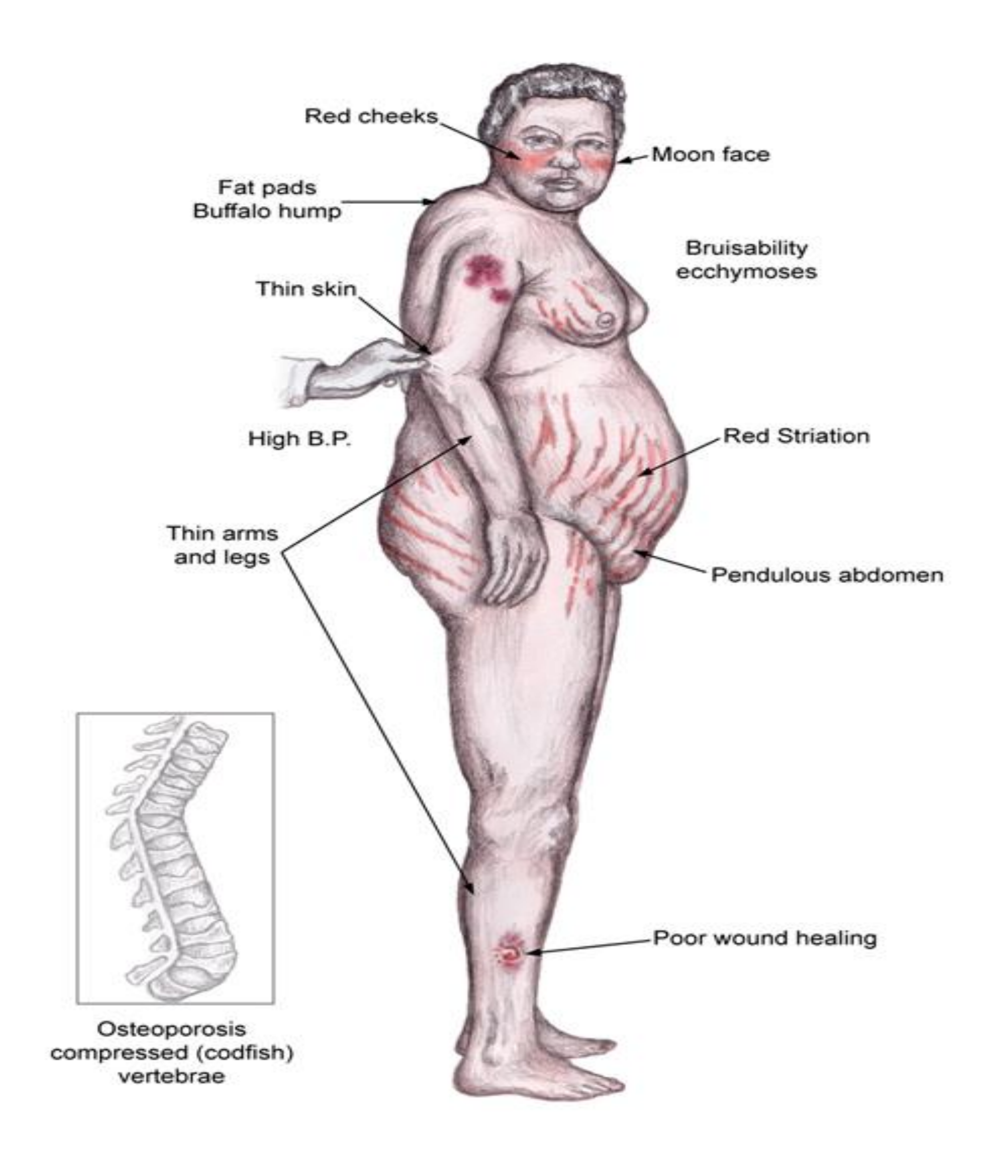
ظهور التشققات الأرجوانية العريضة على الجذع و الأطراف و الشعرانية الناجمة عن فرط الأندروجين المرافق.

يعتبر هرمون الكورتيزول استقلابياً من الهرمونات المعاكسة للأنسولين وذلك بفعل العوامل التالية:

١. يحفّز هرمون الكورتيزول استحداث السكر من الحموض الأمينية الناجمة عن تقويض البروتينات.
٢. يعمل متعاضداً مع الابينفرين و الغلوكاغون على زيادة استحداث السكر و تقويض الغليكوجين.
٣. يخفض من أكسدة السكر.

بالتالي فإنّ ارتفاع مستوياته تؤدي إلى ظهور مقاومة على الأنسولين تتجلى سريرياً باضطراب تحمّل السكر أو ظهور الداء السكري عند بعض المرضى[١٠].

الشكل رقم (٢) و الجدول رقم (١) [١-٢].



الشكل رقم (٢) التظاهرات السريرية لمتلازمة كوشيننغ.

جدول رقم (١)	نسبة تكرار أعراض وعلامات متلازمة كوشينغ كما هي موصوفة في ٦ دراسات كبيرة من عام ١٩٥٢ وحتى ٢٠٠٣					
الأعراض والعلامات	Plotz et al.,1952[٤] N=33	Sprague et al.,1956[٥] N=100	Soffer et al.,1961[٦] N=50	Urbanic and George,1981[٧] N=31	Ross and linch,1982[٨] N=70	Percoi Giraldi et al.,2003[٩] N=280
زيادة الوزن	٩٧	٨٤	٨٦	٧٩	٩٧	٨٦/٨٥
ارتفاع الضغط	٨٤	٩٠	٨٨	٧٧	٧٤	٦٧/٦٨
ضعف عضلي	٨٣		٥٨	٩٠	٥٦	٤٦/٦٤
سحنة حمراء وردية	٨٩	٨١	٨٧		٩٤	٨١/٨٩
وجه بدري	٨٩	٩٢	٩٢		٨٨	
تشققات أرجوانية	٦٠	٦٤	٥٠	٥١	٥٦	٧٢/٥١
جلد رقيق				٨٤		
كدمات	٦٠	٦٢	٦٨	٧٧	٦٢	٢١/٣٢
شعرانية	٧٣	٧٤	٨٤	٦٤	٨١	
العد	٨٢	٦٤		٣٥	٢١	١٩/٢٨
تساقط أشعار الفروة			٥١			
حدبة بوفالو (الوسادة الشحمية الرقبية الظهرية)		٦٧	٣٤		٥٤	٥١/٥٤
الوذمات	٦٠		٦٦	٤٨	٥٠	
اضطرابات الطمث	٨٦	٣٥	٧٢	٦٩	٨٤	
نقص الشهوة	٨٦		٣٣/١٠٠	٥٥	/١٠٠	
صداع	٥٨				٤٧	
ألم ظهري	٨٣			٣٩	٤٣	
اضطرابات نفسية	٦٧		٤٠	٤٨	٦٢	٢٦/٣٤
انتانات		١٤		٢٥		

متكررة						
صعوبة التئام الجروح	٤٢					
الألم البطني					٢١	
حصيات كلوية					١٥	٢١/٦
ترقق عظام أو كسور	٨٣		٥٦	٤٨	٥٠	٤٧/٣٢
اضطراب تحمل السكر	٩٤		٨٤	٣٩	٥٠	٤٣/٤٥

أسباب متلازمة كوشينغ:

تصنّف الأسباب إلى:

١. **أسباب خارجية** : تشكّل غالبية الحالات وتنجم عن الاستعمال المطوّل للستيروئيدات الصنعية والتي تستعمل في علاج العديد من الأمراض[٢-١٠].

٢. **أسباب داخلية**: ناجمة عن فرط الإنتاج الداخلي للستيروئيدات، وتبلغ نسبة وقوع المرض سنوياً ١٣حالة لكل مليون شخص [٢٠].

ورتّبت الأسباب التي تؤدي إلى فرط الإفراز الداخلي بناء على دراسات مطوّلة حسب الشيوع كما يلي: داء كوشينغ (متلازمة كوشينغ نخامية المنشأ) (٦٨%)، الأورام الغدية الكظرية (٨%-١٩%)، سرطانة كظرية (٦%-٧%)، متلازمة كوشينغ المعتمدة على الهرمون الموجه لقشر الكظر الهاجر (٦%-١٥%) وفرط التنسج العقدي الكظري ثنائي الجانب (٢%) [١٠].

تصنّف متلازمة كوشينغ داخلية المنشأ الى متلازمة كوشينغ المعتمدة على إفراز الـ ACTH ومتلازمة كوشينغ غير المعتمدة على إفراز الـ ACTH [١-٢] الجدول رقم (٢)

الجدول رقم (٢) أسباب متلازمة كوشينغ[١٠]
أسباب معتمدة على الهرمون الموجه لقشر الكظر • متلازمة كوشينغ نخامية المنشأ(داء كوشينغ) • متلازمة كوشينغ المعتمدة على افراز ACTH الهاجر • متلازمة كوشينغ المعتمدة على افراز CRH الهاجر • الاعطاء الخارجي للـ ACTH.
أسباب متلازمة كوشينغ غير المعتمدة على الهرمون الموجه لقشر الكظر • ورم غدي كظري • سرطانة كظرية • فرط التنسج العقدي الكظري ثنائي الجانب • داء كظري عقيدي مع فرط تصبغ أولي يأتي مترافقاً مع معقد كارني أو بشكل فرادي • متلازمة ماكون ألبرايت • الاعطاء الخارجي للستيرؤيدات القشرية

أسباب متلازمة كوشينغ المعتمدة على افراز الهرمون الموجه لقشر الكظر:

١-٥-١ داء كوشينغ (متلازمة كوشينغ نخامية المنشأ):

ينتج داء كوشينغ تقريباً دائماً عن ورم غدي وحيد يصيب الخلايا المفرزة للـ ACTH[١٠]. تكون غالبية الأورام متوضعة داخل السرج التركي ويقيس قطرها أقل من ١ سم وتسمّى مكروية، صغيرة (microadenoma) وتشكّل الأورام الكبيرة (macroadenoma) والتي يقيس قطرها أكثر من ١ سم ١٠% من الحالات[١٠].

ولا يزال الجدل قائماً حول أسباب تطور الورم الغدي النخامي هل هو تحريض شاذ من الوطاء أو خلل بدئي في النخامة والدراسات حالياً تثبت أهمية الدورين في تطور الأورام النخامية[١٠].

١-٥-٢ متلازمة كوشينغ المعتمدة على الهرمون الموجه لقشر الكظر(ACTH) الهاجر:

تنشأ هذه المتلازمة عن أورام غير نخامية تفرز الـ (ACTH). تقسم هذه المتلازمة سريرياً إلى حالتين الأولى ناجمة عن أورام شديدة الخباثة مثل كارسينوما الرئة صغيرة الخلايا والثانية ناجمة عن أورام بطيئة التطور تصيب الخلايا الغدية الصماوية مثل الكارسينوئيد. وتعتبر هذه الأورام صعبة التشخيص والمعالجة[١١] الجدول رقم(٣).

الجدول رقم (٣) الأورام المترافقة مع إفراز الـ ACTH الهاجر ونسبة حدوثها	
نوع الورم	**نسبة الحدوث تقريباً**
كارسينوما الرئة صغيرة الخلايا	%٥٠
كارسينوما الرئة غير صغيرة الخلايا	%٥
أورام البنكرياس وضمنها الكارسينوئيد	%١٠
أورام التيموس وضمنها الكارسينوئيد	%٥
الكارسينوئيد ضمن الرئة	%١٠
الكارسينوئيد في أماكن أخرى	%٢
الكارسينوما اللبية في الدرق	%٥
الفيوكروموسيتوما والاورام المشابهة	%٣
كارسينومات نادرة ضمن البروستات، الثدي، المبيض، المثانة، الكولون.	%١٠

في الحالة الأولى تتظاهر هذه المتلازمة سريرياً بشكل مشابه لداء أديسون أكثر من تظاهرات متلازمة كوشينغ، يكون المريض عادة مصطبغاً وتتطور لديه التظاهرات الاستقلابية لفرط الكورتيزول بشكل شديد وسريع، حيث يكون نقص الوزن والضعف العضلي واضطراب تحمل السكر أعراضاً مسيطرة في كل الحالات تقريباً، وإن اقتران الأعراض السابقة مع قلاء استقلابي ناقص البوتاسيوم ووذمة محيطية يجب أن ينبه الطبيب للتشخيص[١٠].

أما في الحالة الثانية فتكون هذه الأورام بطيئة وتتظاهر عادة بعد ١٨ شهراً من بداية المرض و يتظاهر المرض سريرياً بأعراض وعلامات نموذجية لمتلازمة كوشينغ. لذلك يعتبر التشخيص التفريقي بين داء كوشينغ والأورام الغدية المسببة لإفراز الـ ACTH الهاجر مشكلة مهمة وأساسية في المعالجة وخاصة هذا النمط[١١] .

١-٥-٣ <u>متلازمة كوشينغ المعتمدة على الهرمون المطلق لموجهة قشر الكظر (CRH) الهاجر:</u>

تعتبر هذه المتلازمة نادرة جداً، حيث سجلت ٢٠حالة في الأدب الطبي[١٢]. تتظاهرهذه المتلازمة سريرياً وكيميائياً حيوياً بشكل مشابه لمتلازمة فرط إفراز الـ ACTH لكنه عند إجراء تلوينات مناعية تبين أن الخلايا كانت إيجابية تلوينات الـ CRH مع سلبية الـACTH، وتتميز هذه المتلازمة بفقدان آلية التثبيط الراجع للجرعات العالية من الديكساميتازون[١٢].

١-٦ أسباب متلازمة كوشينغ غير المعتمدة على افراز الهرمون الموجه لقشر الكظر:

١-٦-١ الورم الغدي الكظري والكارسينوما الكظرية :

بعد استبعاد متلازمة كوشينغ الدوائية، تعتبر الأورام الغدية الكظرية مسؤولة عن ١٠-١٥ % من الحالات المسببة لمتلازمة كوشينغ بينما تكون الكارسينومات الكظرية مسؤولة عن أقل من ٥%، أما عند الأطفال تعتبر الأسباب الكظرية مسؤولة عن ٦٥ % من الحالات المسببة لمتلازمة كوشينغ (١٥% للأورام الغدية الكظرية و ٥٠% للكارسينومات).
تبدأ الأعراض السريرية عادة بشكل تدريجي في الأورام الكظرية وتكون سريعة في الكارسينوما الكظرية، والشيء المميز فيما يتعلق بالأورام الكظرية هو إفرازها لأنواع أخرى من الستيروئيدات مثل الأندروجينات والقشرانيات المعدنية وهذا بدوره قد يتظاهر عند الانثى بظهور الأشعار وضخامة البظر وضمور الثدي وخشونة الصوت والصلع الصدغي[١].

١-٦-٢ فرط التنسج العقدي الكظري ثنائي الجانب:

سجلت حوالي ١٠٠ حالة في الأدب الطبي من متلازمة كوشينغ غير المعتمدة على الـ ACTH والمترافقة مع عقد كظرية مصطبغة ثنائية الجانب، تشريحياً مرضياً تقيس هذه العقد بين ٢-٤ ملم قطراً وقد تكون أكبر من ذلك وتكون سوداء أو بنية عيانياً عند القطع، باقي النسيج الكظري يكون شاحباً[١].

يتظاهر المرض سريرياً بشكل مشابه لمتلازمة كوشينغ لكنه يتظاهر دائماً عند الأشخاص الأصغر من ٣٠ سنة وفي ٥٠% من الحالات يكون المرضى أصغر من ١٥ سنة، وعادة يعتبر استئصال الكظرين شافٍ في هذه الحالة[١].

وقد تأتي هذه المتلازمة كجزء من معقد كارني الذي يترافق مع بقع مصطبغة، أورام جلدية مخاطية، ورم مخاطي ضمن القلب، أورام خصوية، أورام نخامية.

١-٦-٣ متلازمة ماكون ألبرايت:

في هذه الحالة يكون هناك عسر تنسج ليفي وتصبغات جلدية قد تترافق مع فرط فعالية في الغدة النخامية والدرقية والكظرية والقندية. التظاهرة الرئيسية لهذه المتلازمة هي البلوغ المبكر وفرط إفراز هرمون النمو وقد سجلت بعض حالات كوشينغ[١].

١-٧ الاستقصاءات المجراة في حال الشك بمتلازمة كوشينغ

هنالك مجموعة من التحاليل المخبرية التي تجرى بشكل روتيني عند وجود الشك السريري بمتلازمة كوشينغ وهذه الاختبارات هي:

١- عيارالكورتيزول البلاسما ١١ ليلاً.

٢-عيار الكورتيزول اللعاب ١١ليلاً.

٣-عيار الكورتيزول الحر في بول ٢٤ ساعة.

٤- اختبار التثبيط بالجرعات المنخفضة من الديكساميتازون السريع.

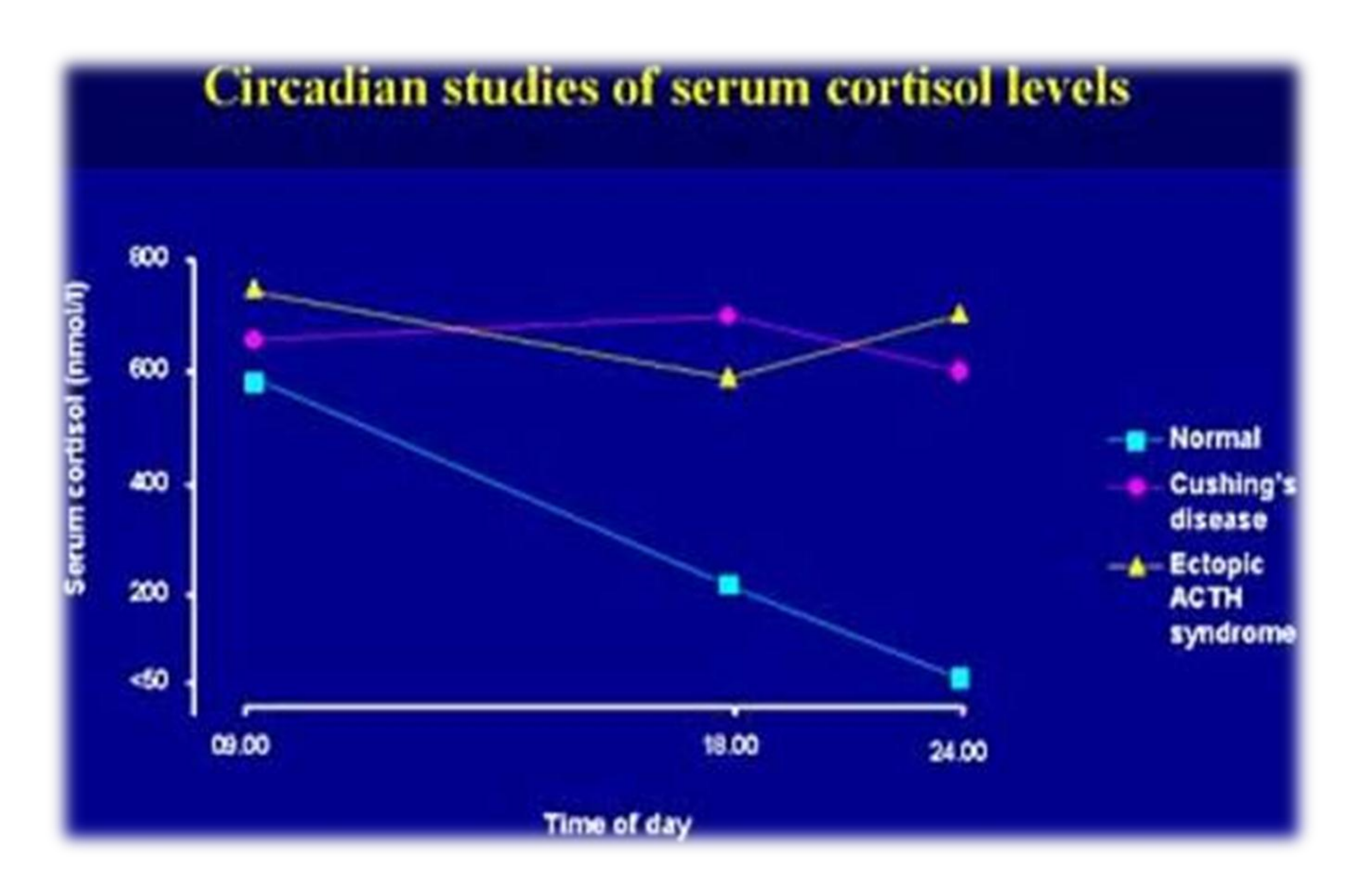
٥-اختبار التثبيط بالجرعات المنخفضة من الديكساميتازون المديد.

وعند إثبات فرط الكورتيزولية نقوم بعيار الـACTH عند التاسعة صباحاً وذلك من أجل تحديد السبب.وسيأتي التفصيل لاحقاً.

١-٧-١ عيار الكورتيزول في البلاسما ١١ ليلاً:

يفقد النظم اليوماوي لدى مرضى متلازمة كوشينغ كما سبق ذكره الشكل رقم (٣) حيث يكون عيار الكورتيزول الصباحي طبيعياً عند معظم المرضى بينما يرتفع عيار الكورتيزول المسائي[٣].

الشكل رقم (٣) الافراز اليوماوي للكورتيزول عند الأشخاص الطبيعين وفي متلازمة كوشينغ.



لذلك يعتبر العيار العشوائي للكورتيزول الصباحي غير مفيد تشخيصياً، بينما في الوقت نفسه يدل عيار كورتيزول ١١ ليلاً الأكثر من سبعة ملغ/دل على الإصابة بمتلازمة كوشينغ[١٠].
هناك مجموعة من العوامل التي تؤثر على الاختبار وتؤدي إلى إيجابية كاذبة:

- الشدة الناجمة عن سحب الدم الوريدي، وجود مرض مزمن أو المكوث بالمشفى

لذلك مثالياً يجب قبول المريض في المشفى لمدة ٢٤-٤٨ ساعة قبل إجراء الاختبار مع وضع قثطرة وريدية للتخلص من الشدة الناجمة عن سحب الدم، بينما في الوقت نفسه أظهرت بعض المراكز نتائج مميزة من سحب الكورتيزول المسائي لدى المرضى الخارجيين.

- زيادة بروتينات الدم حيث يكون ٩٠% من الكورتيزول بالدم مرتبطاً بالغلوبيولين الرابط للكورتيزول وبالتالي فإن كل العوامل التي تؤدي لزيادة بروتينات الدم تؤدي إلى ارتفاع في قيمة الكورتيزول مثل تناول الإستروجينات والحمل [١].

١-٧-٢ <u>عيار الكورتيزول في اللعاب الساعة ١١ ليلاً:</u>

لا وجود للغلوبيولينات الرابطة للكورتيزول ضمن اللعاب، لذلك يعتبر عيار الكورتيزول اللعابي عند منتصف الليل بديلاً معقولاً، وما يميزه أنه ليس بحاجة إلى استشفاء.
وتعتبر قيم الكورتيزول أكثرمن ٢ نانوغرام /مل مشخّصة لمتلازمة كوشينغ بحساسية قدرها ١٠٠% ونوعية ٩٦%[١٣].

١-٧-٣ <u>عيار الكورتيزول الحر في بول ٢٤ ساعة :</u>

يعتبر عيار الكورتيزول الحر في البول قياساً متكاملاً يعّبر عن عيار الكورتيزول الحر في البلاسما. فعندما يزداد إفراز الكورتيزول يزداد ارتباطه بالغلوبيولين الرابط للكورتيزول وبالتالي يزداد الكورتيزول الحر بشكل غير متناسب.
تكون القيم الطبيعية أقل من ٨٠-١٢٠ ميكروغرام/٢٤ ساعة[١٣]،وتختلف هذه القيمة حسب الطريقة المتبعة بإجراء التحليل. يجب تكرار عملية الجمع ٢-٣ مرات مع عيار الكرياتينين وذلك لتفادي

- خطأ المريض في الجمع
- إفراز الكورتيزول النبضي.

على الرغم من أن معايرة الكورتيزول في البول هو اختبار مسحي هام لتشخيص داء كوشينغ إلا أنه يوجد ٨-١٥% من مرضى متلازمة كوشينغ لديهم قياس طبيعي للكورتيزول الحر في البول[١٣].

١-٧-٤ اختبار التثبيط بالجرعات المنخفضة من الديكساميتازون السريع:

يعتبر هذا الاختبار هاماً كاختبار مسحي للمرضى خارج المشفى، حيث يؤدي إعطاء الديكساميتازون بجرعات منخفضة عند الأشخاص الطبيعيين الساعة ١١ ليلاً إلى تثبيط قيم الكورتيزول الصباحي في اليوم التالي. وفي متلازمة كوشينغ الناجمة عن أي سبب هنالك فقد للتثبيط بالجرعات المنخفضة من الديكساميتازون، استعملت جرعات مختلفة من الديكساميتازون لكن الأشيع هو ١ مغ ديكساميتازون تعطى الساعة ١١ ليلاً، في الحالة الطبيعية تكون الاستجابة بانخفاض عيار الكورتيزول الصباحي(٨ صباحاً) لأقل من ٢ ميكروغرام/دل. ولهذا الاختبار حساسية جيدة ولكن النوعية منخفضة[١-٢-٣].

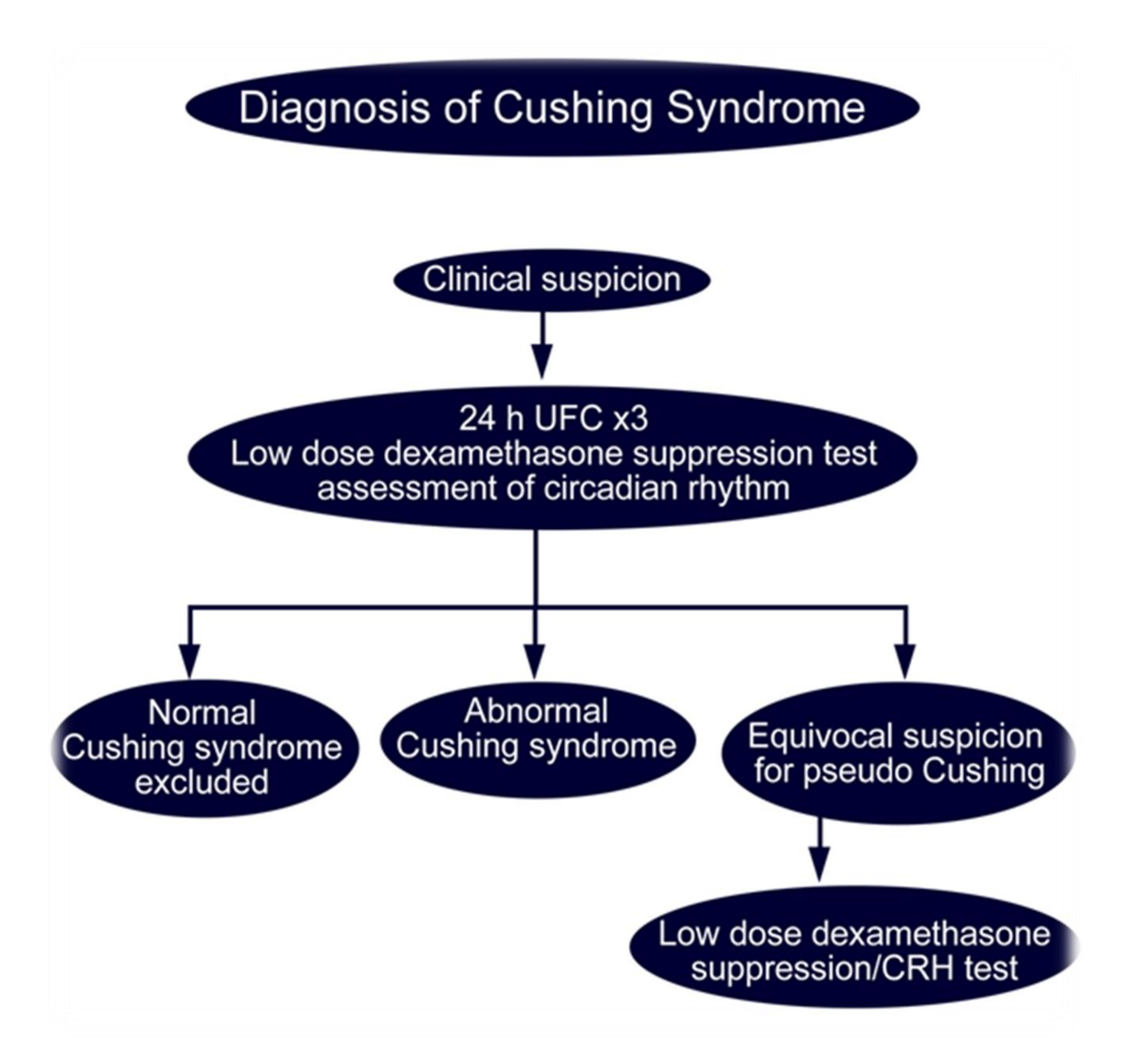
وإنّ تخفيض النقطة الحدية لعيار الكورتيزول الصباحي بعد التثبيط إلى أقل من ١.٨ ميكروغرام /دل. يرفع حساسية الاختبار إلى ٩٨%-١٠٠%[١٠].

١-٧-٥ اختبار التثبيط بالجرعات المنخفضة من الديكساميتازون المديد:

اختبار التثبيط بالديكساميتازون بجرعة ٠.٥ ملغ كل ٦ ساعات ولمدة ٤٨ ساعة و يعتبر ايجابياً في حال كان عيار الكورتيزول الصباحي بعد ٤٨ ساعة أكثر من ٢ ميكروغرام /دل وذلك بحساسية قدرها ٩٧%، وحالياً انخفضت القيمة الحدية كما ذكر سابقاً لأقل من ١.٨ ميكروغرام /دل وهذا أدى لزيادة حساسية ونوعية الاختبار[١٠].

تلخص الخوارزمية في الشكل رقم (٤) التحاليل المخبرية المتبعة في تشخيص متلازمة كوشينغ.

الشكل رقم (٤) الخوارزمية المتبعة في تشخيص متلازمة كوشينغ:



١-٧-٦ معايرة الـ ACTH عند التاسعة صباحاً:

يقترح عيار الـ ACTH الأقل من ١٠ بيكوغرام /مل الساعة التاسعة صباحاً والمتوافق مع مستويات مرتفعة من الكورتيزول الأسباب غير المعتمدة على الـ ACTH المسببة لمتلازمة كوشينغ أما عيار الـ ACTH الأكثر أو يساوي ٢٠ بيكوغرام/مل فهو يتوافق مع متلازمة كوشينغ المعتمدة على الـ ACTH.

أما في الحالات التي يكون فيها عيار ال ACTH بين ١٠ و ٢٠ بيكوغرام/مل يكون عندها اختبار التحريض ب CRH مستطباً[١٣].

تكون الخطوة التالية بعد تشخيص فرط كورتيزولية مترافق مع مستويات منخفضة من الكورتيزول هي إجراء طبقي محوري أو مرنان للكظرين لتحديد الآفة التي أصابت الكظرين لأننا نكون في هذه الحالة أمام أسباب كظرية[١٣].

أما في حالة فرط الكورتيزولية المترافق مع مستويات مرتفعة من الـACTH نكون إما أمام أدينوما نخامية أو ورم منتبذ مفرز للـ ACTH و التمييز بينهما هام جداً وذلك بسبب اختلاف التدبير والمعالجة. حيث يعتبر الورم الغدي النخامي مسؤولاً عن ٩٠-٩٥% من الحالات لذلك يجب أن تكون الاختبارات المميزة بين الحالتين دقيقة بشكل جيد من أجل جدوى المعالجة[١٤].

يعتبر مرنان النخامى الإجراء الأوّلي بعد تشخيص متلازمة كوشينغ المعتمدة على الـ ACTH لكن لسوء الحظ تعتبر٤٠-٥٠% من الأورام الغدية النخامية غير مرئية على المرنان، ومع استخدام تقنية الحقن الديناميكي بالغادولينيوم مع مقاطع رقيقة وسريعة ترتفع حساسية الاختبار، ويجب الأخذ بعين الاعتبار نسبة الصدفوما النخامية والتي تنتشر بمعدّل ١٠% من الأشخاص العاديين[١٤].

يعتبر وجود بؤرة نخامية أكبر من ٦ ملم مع عدم وجود إثبات سريري على وجود إفراز منتبذ للـ ACTH كافياً للتداخل الجراحي على النخامى واستئصال الورم[١٤].

وهناك مجموعة من الاختبارات الأخرى من أجل التمييز بين الأورام النخامية وبين الأورام المنتبذة المفرزة وهي:

- اختبار التثبيط بالجرعات العالية من الديكساميتازون.
- اختبار التحريض بــCRH

١-٧-٧ اختبار التثبيط بالجرعات العالية من الديكساميتازون:

وجد أثناء إجراء اختبار التثبيط بالجرعات المنخفضة من الديكساميتازون المديد أنه وعند استعمال جرعات أكبر من الديكساميتازون، حصل تثبيط بقيمة ١٧ هيدوركسي كورتيكوستيروئيد في البول لأكثر من ٥٠% عند مرضى داء كوشينغ النخامي بينما لم يحصل هذا التثبيط عند متلازمة كوشينغ كظرية المنشأ وبذلك تمّ التفريق في ٩٦% من الحالات بين داء كوشينغ النخامي وبين كوشينغ كظري المنشأ[١٠].

مع العلم أنه بداية كان يعتمد على عيار ١٧ هيدروكسي كيتوستيرئيد في بول ٢٤ ساعة قبل وبعد التثبيط من أجل تشخيص متلازمة كوشينغ ولكن لاحقاً ومع تطور طرائق التحليل المخبري وجد أن عيار الكورتيزول الحر في البول قبل وبعد التثبيط أو عيار كورتيزول الدم الصباحي بعد التثبيط له حساسية ونوعية أكبر عند مرضى متلازمة كوشينغ حيث يعتبر ١٧ هيدروكسي كيتوستيرئيد الناتج النهائي لتقويض الكورتيزول والأندروجينات بآن معاً[١٠].

يعتمد دور هذا الاختبار في التشخيص التفريقي لمتلازمة كوشينغ على نفس الفرضية التي تقول أن معظم الأورام النخامية تحافظ على استجابة (ولو أنها ضئيلة) للتلقيم الراجع السلبي بالكورتيزول على افراز الـ ACTH النخامي وبنفس الوقت لا تستجيب الأورام المنتبذة والأورام الكظرية نظرياً لهذه الآلية. لكن المشكلة الرئيسية في هذا الاختبار تكمن في ارتفاع نسبة الايجابية الكاذبة المشاهدة في الأورام المنتبذة (١٠%-٣٠%)و التي تمثل الكارسينوئيد بشكل أساسي. بالإضافة إلى ذلك تمّ في معظم المراكز استخدام عيار الكورتيزول الحر في البول أو كورتيزول البلاسما بدلاً عن ١٧ هيدروكسي كيتوستيروئيد. وتم رفع القيمة الحدية لأكثر من ٩٠% والتي حققت نوعية تصل إلى ١٠٠% لكن ذلك أدى في نفس الوقت إلى انخفاض الحساسية إلى (٦٥ % - ٧٠ %)[10].

هنالك العديد من الاصدارات التابعة لهذا الاختبارحيث يجري عيار الكورتيزول بالبلاسما و/أو البول قبل وأثناء وبعد إعطاء الديكساميتازون، أما بروتوكولات إعطاء الديكساميتازون فهي:

١- اختبار التثبيط بالجرعة العالية من الديكساميتازون ليومين (٢ ملغ ديكساميتازون كل ٦ ساعات لمدة ٤٨ ساعة) [١٣].
٢- اختبار التثبيط الليلي بالجرعات المرتفعة من الديكساميتازون (٨ ملغ ديكساميتازون) [١٣].
٣- اختبار ٤-٧ ملغ ديكساميتازون الوريدي[١٣].

هذا الاختبار يمييز الأورام النخامية عن الأورام المنتبذة وذلك بحساسية تتراوح بين ٦٠_٨٠% وبنوعية عالية وذلك باعتماد النقطة الحدية للتثبيط أكثر من ٨٠%. رغم ذلك فإن النوعية التي تصل إلى ١٠٠% لا يمكن تحقيقها ولا بأي بروتوكول[١٣].

أجريت العديد من الدراسات للمقارنة بين اختبار التثبيط بالجرعات العالية المديد وبين اختبار التثبيط بالجرعات العالية الليلي وذلك باعتبار القيمة الإيجابية للاختبارأقل من ٥٠%.تراوحت الحساسية بين (٨١%-٨٦%) والنوعية بين (٦٧ %- ٦٩ %) و كانت النسب تقريباً متشابهة في العديد من الدراسات و المراكز[١٠].

وعلى الرغم من أن الحساسية والنوعية لهذا الاختبار غير مرتفعة، إلا أن توفر الديكساميتازون و رخص ثمنه و اعتبار الاختبار مقبولاً و ملائماً جعله مطبقاً عالمياً بشكل واسع[١٠].

ويجب أن لا ننسى أننا نعطي المريض جرعات عالية من الديكساميتازون بالإضافة لفرط الإفراز الداخلي والذي بدوره يؤدي إلى حصول نفاس أو تفاقم سكري مضبوط وغيرها من الاختلاطات(١٠).

إن تقييم هذا الاختبار مهم لنا من الناحية العملية حيث يعتبر اختباراً هاماً من أجل التفريق بين داء كوشينغ النخامي وبين متلازمة الإفراز المنتبذ للـACTH. لا سيما وأن قثطرة الجيب الصخري (المذكور لاحقاً) إجراء غاز و يجرى بشكل محدود مع عدم توافر الـ CRH في بعض الأحيان.

١-٧-٨ اختبار التحريض بـ CRH:

يعتمد اختبار التحريض بـ CRH في التشخيص التفريقي لمتلازمة كوشينغ على فرضيتيين أساسيتين(١٠) وهما:

١- تبقى الأورام النخامية المفرزة للـ ACTH محافظة على استجابتها بشكل جزئي للـ CRH في حين لا توجد مستقبلات للـ CRH في الأورام غير النخامية.
٢- يكون فرط الكورتيزولية كاف لتثبيط الاستجابة السوية للخلايا النخامية لتأثير CRH.

واعتماداً على ذلك فإن معظم مرضى داء كوشينغ يستجيبون لإعطاء الـ CRH سواء ١ ميكروغرام/كغ أو ١٠٠ مكغ وريدياً بارتفاع قيم الـ ACTH و الكورتيزول، وهنالك نوعان للـ CRH الضأني المصنع أو البشري، وبذلك فإن هذا الاختبار له بروتوكولات مختلفة حسب المراكز وحسب نوع الـCRH المستخدم(١٠).

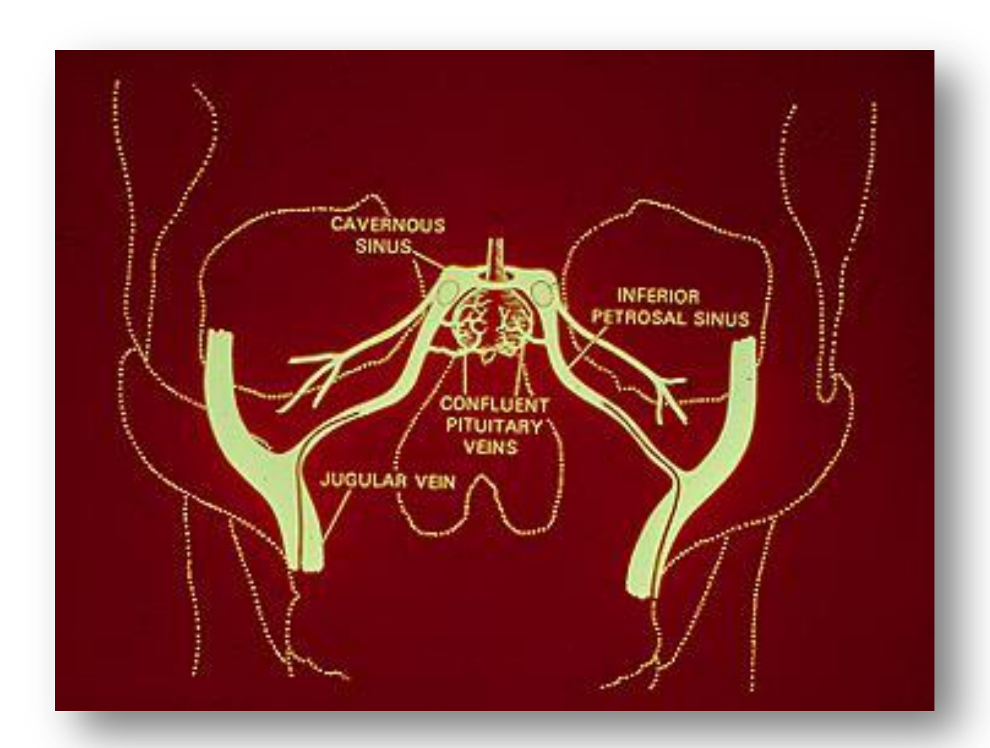
١-٧-٩ قثطرة الجيب الصخري السفلي ثنائي الجانب:

Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling (BIPSS)

يعتبر هذا الاختبار الفحص النوعي والذي لا يلجا إليه إلا في الحالات التي لا يمكن فيها الجزم سريرياً و كيميائياً و شعاعياّ ما هو السبب، يترافق هذا الإجراء بشكل نادر مع مجموعة من الاختلاطات مثل خثار ضمن الأوردة العميقة و صمات رئوية و أذية وعائية ضمن أوعية جذع الدماغ(١٣).

لذلك يجب أن لا يجرى إلا في مراكز متخصصة وتحت أيدي فريق من الشعاعيين التخصصيين.

الشكل رقم (٥) الجيبين الصخريين السفليين.

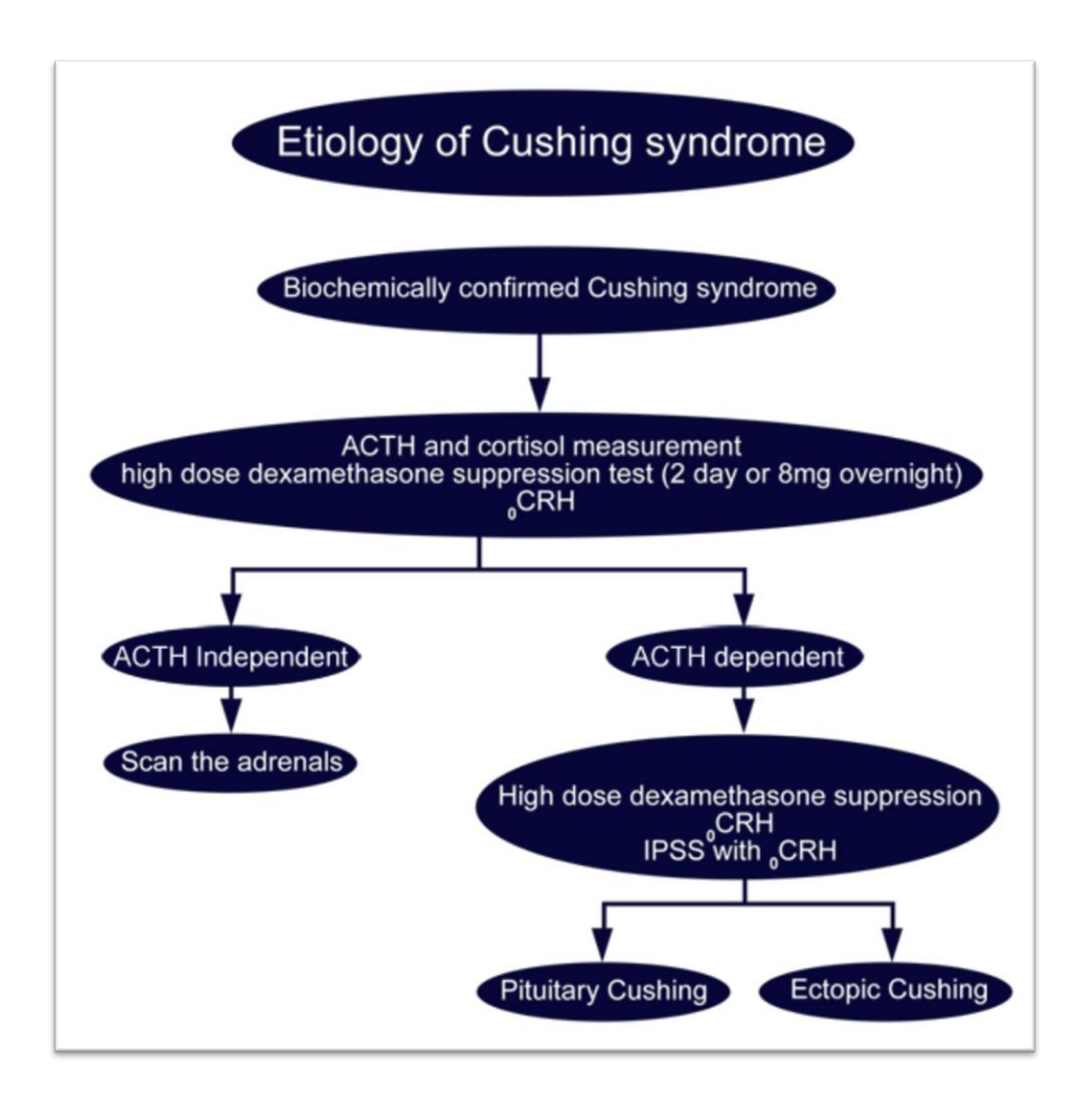


يتمّ قثطرة الجيبيين الصخريين السفليين بآن معاً عن طريق الوريد الفخذي مع وضع قثطرة وريدية محيطية، يتم تصوير الجيبين الوريدين من أجل إظهار التوعية حول النخامى لأن هناك شذوذات تشريحية تكون مسؤولة عن السلبية الكاذبة. ثم تؤخذ عينات من الجيبين و من الوريد المحيطي في وقت واحد من أجل معايرة الـ ACTH في الدقيقة ٠ قبل إعطاء الـ CRH ثم في الدقيقة ٣ والدقيقة الخامسة بعد إعطاء الـ CRH وريدياً.

يكون تركيز الـ ACTH أعلى في العينات المأخوذة من المركز أكثر من المحيط وتزداد بعد التحريض بـ CRH عند وجود ورم غدي نخامي يفرز الـ ACTH ضمن المركز ويتحرض بـ CRH، بينما في حال فرط الإفراز الهاجر للـ ACTH يكون تركيز الـ ACTH متساو بين المحيط والمركز و لا يتحرض بإعطاء الـ CRH. عندما تكون نسبة المركز إلى المحيط أكثر من ٢ فإنها تحقق نوعية لداء كوشينغ تصل حتى ١٠٠%، لكن سجلت حالة واحدة لمريض لديه فرط إفراز ACTH هاجر وحقق نسبة تتجاوز ال٢. وبشكل مشابه معظم مرضى فرط الإفراز الهاجر للـ ACTH يحققون نسبة أقل من ٢ بعد التحريض بـ CRH[١٠].

في نفس الوقت هناك نسبة لا يستهان بها من مرضى داء كوشينغ (٥%- ٢٠%) لديهم نسبة قاعدية أقل من ٢، لكن هذه الحساسية ترتفع بشكل ملحوظ بعد إعطاء CRH، لذلك يعتبر التحريض ب CRH مستطباً في كل الحالات.

يظهر الشكل رقم (٦) إحدى الخوارزميات المتبعة من أجل تحديد سبب متلازمة كوشينغ



٢. الطرائق والمواد ومكان الدراسة

٢-١ المرضى:

تم أخذ العينات من سجلات المرضى المراجعين لشعبة أمراض الغدد الصم و السكري في مشفى الأسد الجامعي بين ٢٠٠٠ و لغاية ٢٠١١ والذين شخص لهم متلازمة كوشينغ معتمدة على ACTH وتم تأكيد التشخيص نسيجياً من الورم بعد الجراحة أو بأخذ خزعات في حال متلازمة كوشينغ الهاجر.

٢.١.١. شروط قبول المرضى في الدراسة:

- سجلات المرضى كاملة تحتوي على القصة السريرية ومراحل تطور المرض و الفحص السريري والمخبريات التالية:
  - معايرة بوتاسيوم الدم لجميع المرضى.
  - تشخيص فرط الكورتيزولية لديهم بناء على اثنين من التحاليل الثلاثة التالية:
    1. كورتيزول ١١ ليلاً برقم أكثر من ٧ مكغ /دل[١٠].
    2. الكورتيزول الصباحي أكثر من ٢ مكغ/دل في اختبار التثبيط بالجرعات المنخفضة (١ ملغ ديكساميتازون الساعة ١١ ليلاً في اليوم السابق) [١].
    3. الكورتيزول الحر في بول ٢٤ ساعة لم يجر بشكل روتيني لجميع المرضى وذلك لعدم توفره في مشفانا واعتبرت القيمة مرتفعة في حال كانت أكثر من (٨٠-١٢٠ميكروغرام/٢٤ ساعة) [١] إلا في حال بين المخبر قيم مرجعية مختلفة حسب طريقة التحليل.
  - عيار الهرمون الموجه لقشر الكظر أكثر أويساوي ١٠ بيكوغرام/مل.[١]
  - اختبار التثبيط بالجرعات العالية (٨ ملغ ديكساميتازون).
- إجراء مرنان نخامى.
- إجراء جراحة نخامى أو خزعة مشخصة للأورام خارج النخامى.
- تشريح مرضي تالي للجراحة أو الخزعة.

٢-١-٢ معايير الاستبعاد من الدراسة :

- دراسة ناقصة لم تستوف القصة السريرية و الفحص السريري والتحاليل المخبرية اللازمة.
- لم يتحقق فرط كورتيزولية لدى المرضى.
- المرضى الذين لم يجر لهم اختبار التثبيط بالجرعات العالية.
- عيار الهرمون الموجه لقشر الكظر أقل من ١٠ pg/ml[١].

واعتمدت الاستمارة التالية عند مراجعة البيانات:

رقم الإضبارة: القسم:

اسم المريض: العمر: الجنس: رقم الهاتف:

العمل: السكن: التدخين: نعم ○ لا ○ الكحول: نعم ○ لا ○

الشكوى الرئيسية:

سرعة تطور الأعراض:

وجود تشققات أرجوانية	نعم ○	لا○
وجود حدبة بوفالو	نعم ○	لا○
السوابق الدوائية تناول استيروئيدات	نعم ○	لا○
وجود ارتفاع ضغط شرياني مرافق	نعم○	لا○
وجود داء سكري	نعم○	لا○
وجود نقص بوتاسيم أقل من ٣.٥ مغ/دل	نعم○	لا○
اختبار التثبيط ب ١ ملغ ديكساميتازون مرضي	نعم ○	لا○
كوتيزول ١١ ليلاً	نعم ○	لا ○
عيار الهرمون الموجه لقشر الكظر أكثرأويساوي من ١٠ بكغ/مل	نعم ○	لا○
اختبار التثبيط ب ٨ ملغ أقل أو يساوي ٥٠%	نعم ○	لا○
اختبار التثبيط ب ٨ ملغ أقل أو يساوي ٨٠%	نعم ○	لا○
موجودات غير طبيعية على مرنان النخامى	نعم ○	لا○
الجراحة تم استئصال الورم	نعم ○	لا○
رقم التشريح المرضي		
التشريح المرضي يتوافق مع داء كوشينغ	نعم ○	لا○

٢-٢ *المخبريات:*

تمّ إجراء مجموعة التحاليل المخبرية التالية في مخبر مشفى الأسد الجامعي:

١. بوتاسيوم الدم وقد تم تعريف نقص البوتاسيوم بأنه أقل من ٣.٥ ميلي مكافئ/ليتر[15]. طريقة المعايرة هي طريقة التشريد على جهاز الشوارد.

٢. غلوكوز الدم من أجل تحرّي الدّاء السّكري وتمّ الاعتماد على معيار غلوكوز الدم الصيامي أكثر أو يساوي ١٢٦مغ/دل[١]. أما طريقة إجراء الاختبار فهي الطريقة اللونية على جهاز كيمياء آلي(HITACHI).

أجري للمرضى اثنين من التحاليل الثلاثة التالية وذلك من أجل تشخيص فرط الكورتيزولية:

٣. الكورتيزول الحر في بول ٢٤ ساعة أجري خارج مخبر المشفى لعدم توفره لدينا واستعملت فيه طرائق متعددة في المعايرة لم نتمكن من ضبطها، لكن الاختبار أُعتبر إيجابياً في حال كونه أكثر من (٨٠-١٢٠) ميكروغرام/٢٤ ساعة إلا في حال ذكر المخبر قيماً مرجعية مختلفة حسب طرائق التحليل المتبعة[١] .

٤. عيار كورتيزول المصل ١١ ليلاً ويتم فيه سحب الكورتيزول من المريض الساعة ١١ ليلاً و يجب أن يكون المريض بوضعية راحة و غير مجهد. وقد تمت معايرة الكورتيزول باستخدام طريقة (electrochemiluminescence "ECLIA" immunoassay المجرى على جهاز Elecsys 2010 وتتم معايرة الكورتيزول كما ذكر سابقاً باستعمال نفس الجهاز، واعتبر الاختبار ايجابياً في حال تجاوزت قيمة الكورتيزول ٧ ميكروغرام/دل[١٠].

٥. عيار كورتيزول المصل بعد التثبيط بالجرعات المنخفضة من الديكساميتازون (١ مغ) ويتم الاختبار بإعطاء ١ملغ ديكساميتازون فموياً الساعة ١١ ليلاً ثم معايرة الكورتيزول في الصباح التالي الساعة ٨ صباحاً، واعتبر الاختبار إيجابياً في حال لم يتثبط الكورتيزول إلى أقل من ٢ ميكروغرام/دل[١].

تمّ إجراء التحاليل التالية لجميع المرضى المقبولين ضمن الدراسة:

٦. عيار الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH ونأخذ بعين الاعتبار أن الـ ACTH يتقوض سريعاً بتأثير البروتياز ضمن البلاسما لذلك يجب سحب الدم على أنبوب ايديتات(EDTA (Ethylene diamine tetraacetate مبرد ثم يرسل بشكل عاجل إلى المخبر من أجل تثفيله بمثفلة مبردة وتتم

المعايرة بطريقة electrochemiluminescence immunoassay وعلى جهاز Elecsys، واعتبر الاختبار إيجابياً في حال عيار الـ ACTH أكثر أويساوي ١٠ بيكوغرام/مل.(١٠)

٧. عيار الكورتيزول الصباحي (القاعدي) حيث يتم فيه سحب الكورتيزول صباحاً (8 AM) على الريق و يتم معايرته بنفس الطريقة المذكورة سابقاً و باستعمال نفس الجهاز.

٨. عيار الكورتيزول بعد التثبيط بالجرعات العالية من الديكساميتازون (٨ ملغ). وطريقة اجرائه كما يلي:

١- يقاس مستوى الكورتيزل الصباحي (٨ صباحاً) والذي يعتبر الكورتيزول القاعدي.

٢- يعطى المريض ٨ ملغ ديكساميتازون فموياً الساعة ١١ ليلاً.(عيار الحب ٠.٥ملغ ويعطى المريض ١٦ حبة).

٣- يقاس مستوى الكورتيزول في الساعة ٨ من صباح اليوم التالي ، يعاير الكورتيزول بنفس الطريقة المذكورة سابقاً وباستعمال نفس الجهاز وإن التثبيط الحاصل لمستوى الكورتيزول الصباحي بعد تناول الديكساميتازون بجرعة ٨ ملغ لأكثر من ٥٠ % عن الكورتيزول القاعدي يرجح السبب النخامي لفرط افراز الACTH أكثر من من الافراز الهاجر(١٠).

٢-٣ الشعاعيات:

تمّ اجراء مرنان نخامى مع الحقن الديناميكي لجميع المرضى الذين أثبت لديهم فرط كورتيزولية معتمد على الـ ACTH. وتمّ إجراء طبقي محوري للصدر والبطن والحوض عند المرضى الذين تم لديهم نفي السبب النخامي لفرط الكورتيزولية المعتمد على الـ ACTH.

٢-٤ الجراحة :

أُرسل المرضى للجراحة العصبية بناء على الموجودات السريرية و إثبات فرط الكورتيزولية المعتمد على الـACTH مع ايجابية المرنان أو إختبار التثبيط بالجرعات العالية وقد تمّ إجراء قثطرة الجيب الصخري للحالات المشتبهة.(٧ حالات)

٢-٥ التشريح المرضي:

أرسلت الأورام المستأصلة جراحياً للتشريح المرضي ليتم فحصها نسيجياً وإجراء التلوينات المناعية اللازمة من أجل إثبات افراز الخلايا للـ ACTH. كما تمّ إرسال الخزعات المجراة من الأورام خارج النخامى للفحص النسيجي أيضاً وتحرّي نوع الخلايا وإجراء التلوينات المناعية اللازمة.

٢-٦ نوع الدراسة وطرق التحليل الإحصائي:

تمّت الدراسة على ذراعين:

- يمثل الذراع الأول دراسة تراجعية (Retrospective Study) تمّت فيها مراجعة سجلات المرضى المراجعين لمشفى الأسد الجامعي بين عام ٢٠٠٠ ونهاية ٢٠٠٩.
- يمثل الذراع الثاني دراسة تقدمية (prospective Study) وتمَت فيها متابعة المرضى المراجعين لمشفى الأسد الجامعي من ٢٠١٠/١/١ وحتى ٢٠١١/٩/١ والذين أثبت لديهم فرط كورتيزولية معتمد على الهرمون الموجه لقشر الكظر.

تمّ حساب الحساسية والنوعية لاختبار ٨ ملغ ديكساميتازون مع حساب القيمة التنبؤية الإيجابية و القيمة التنبؤية السلبية.

تمّت مقارنة متوسط أعمار المرضى المصابين بداء كوشينغ مع متوسط أعمارالمرضى المصابين بمتلازمة فرط الافراز الهاجر وكذلك متوسط سرعة تطور الأعراض عند مرضى داء كوشينغ مع مرضى متلازمة فرط الإفراز الهاجر ومتوسط ارتفاع قيم ACTH عند مرضى داء كوشينغ مع متلازمة فرط الإفراز الهاجر باستخدام

Mann-whitney U test للمقارنة وحساب P value باعتبار حجم عينة المقارنة تساوي ٥، واعتبرت p value الأقل أو تساوي ٠.٠٥ ذات دلالة هامة إحصائياً. وتمّ تحليل البيانات الإحصائية وذلك بالاستعانة ب (SPSS-Chicago, IL) نسخة ١٨.

وسيكون التعبير عن النتائج لاحقاً بذكر (المتوسط ± الانحراف المعياري)

٣. النتائج

كان عدد المرضى الذين راجعوا شعبة الغدد الصم في مشفى الأسد الجامعي وشخص لهم متلازمة كوشينغ معتمدة على فرط إفراز ACTH خلال أحد عشر عاماً هو ٧٥ مريضاً ، عدد المرضى المصابين بداء كوشينغ ٧٠ مريضاً (٩٣.٣ %) أما المرضى المصابون بمتلازمة فرط الإفراز الهاجر فكانوا خمسة مرضى (٦.٦٦%).

أجري اختبار التثبيط بالجرعات العالية ل ٧١ مريضاً وأربعة مرضى لم يجروا الاختبار لذلك تمّ استبعادهم.

وتمّ التحليل الإحصائي على المرضى الذين استوفوا الشروط سابقة الذكر وهم ٧١ مريضاً ، ٦٦ مريضاً مصاباً بداء كوشينغ وخمسة مرضى لديهم متلازمة فرط الافراز الهاجر وأجروا اختبار التثبيط بالجرعات العالية.

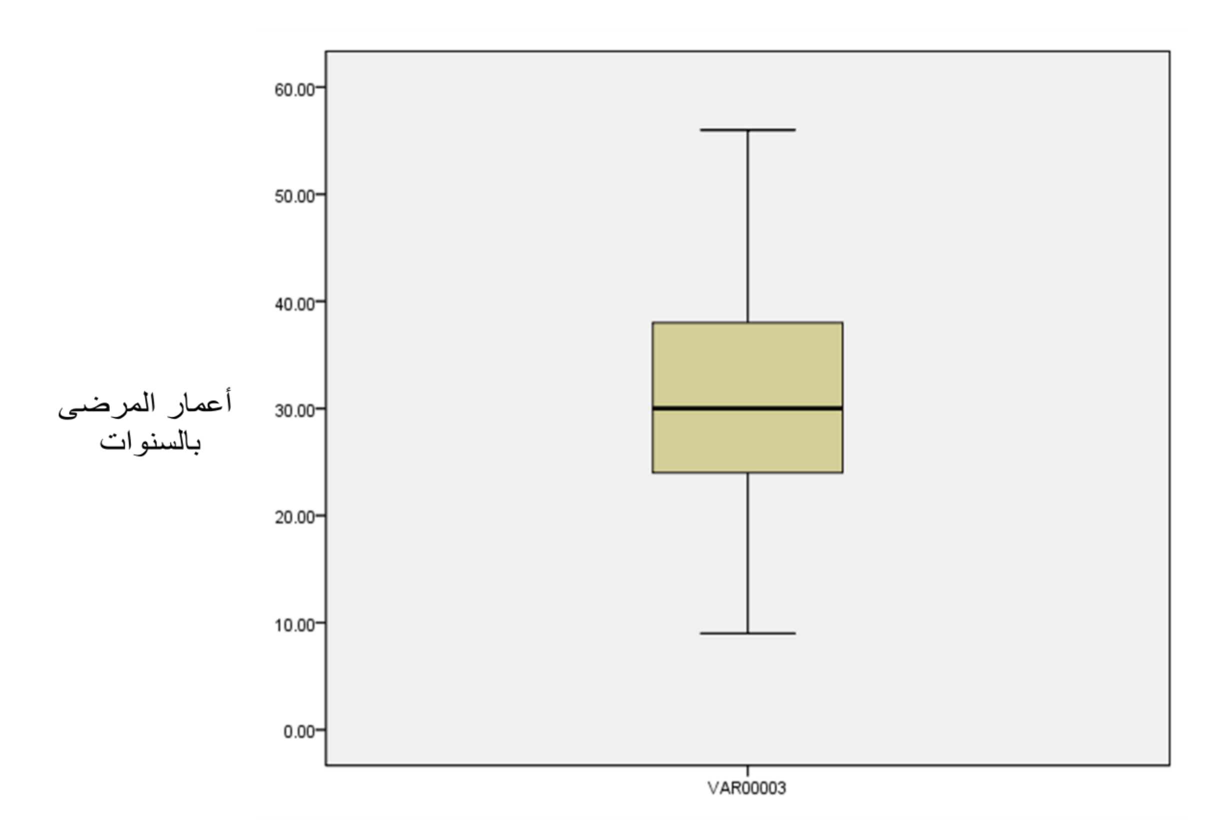
بالنسبة للحالات التي تم فيها تشخيص متلازمة فرط إفراز هاجر كان التوزع حسب التشخيص كالتالي:

حالتا كارسينوئيد قصبي، حالتا سرطان رئة صغير الخلايا و حالة لم يتم فيها التشخيص.

كان متوسط أعمار المصابين بداء كوشينغ بالسنوات (٣١.٦٩ ± ١١.٢٢) ، بينما متوسط أعمار المصابين بفرط الافراز الهاجر بالسنوات (٤٩.٨± ١٣.٥). وبمقارنة المتوسطات باستعمال Mann-whitney U test كانت P=0.006.

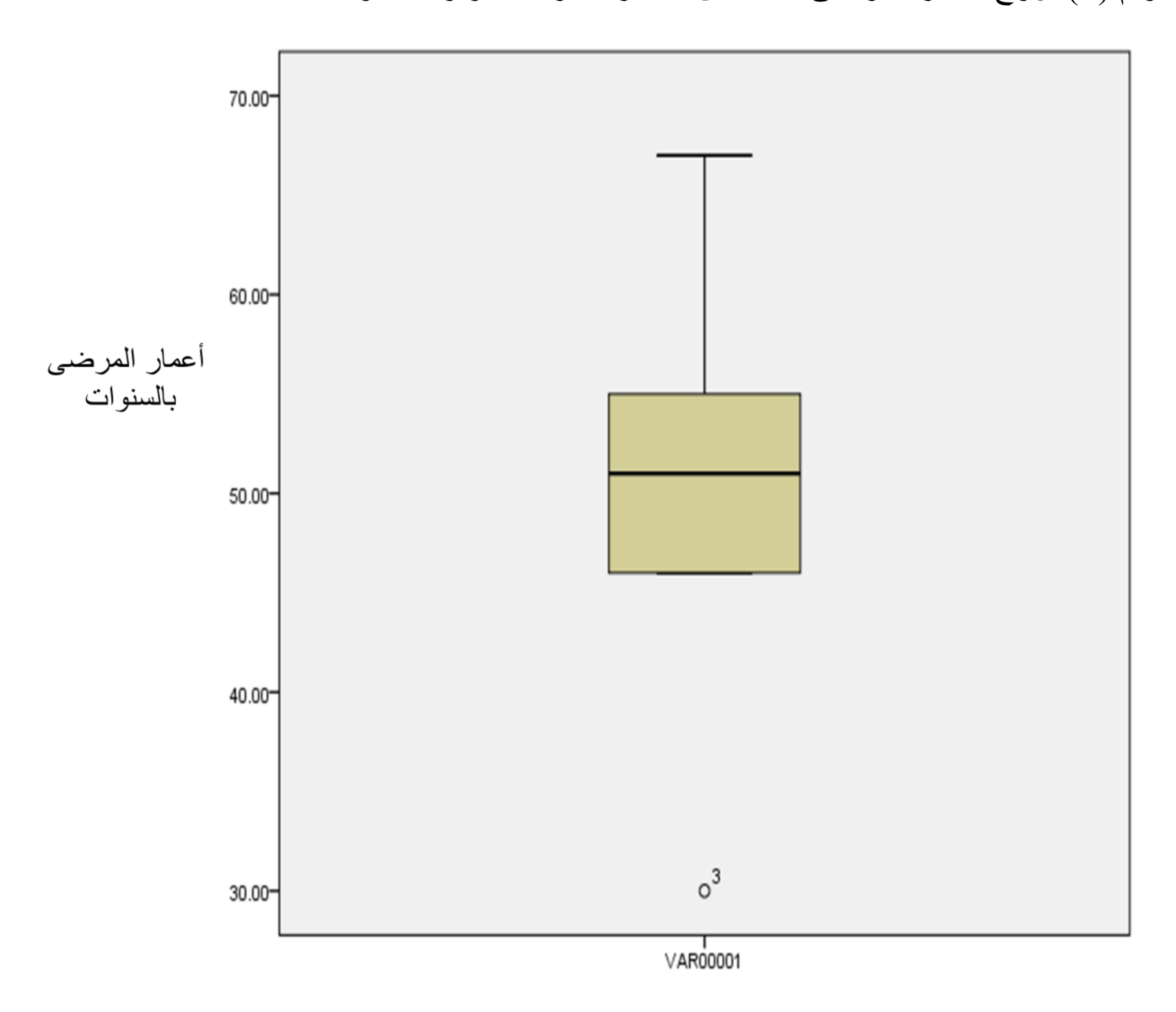
ويظهر الشكل رقم (٧) و (٨) توزع أعمار المرضى حول المتوسط بالنسبة لمرضى داء كوشينغ ومتلازمة فرط الافراز الهاجر على التوالي .

الشكل رقم (٧) توزع أعمار المرضى المصابين بداء كوشينغ:



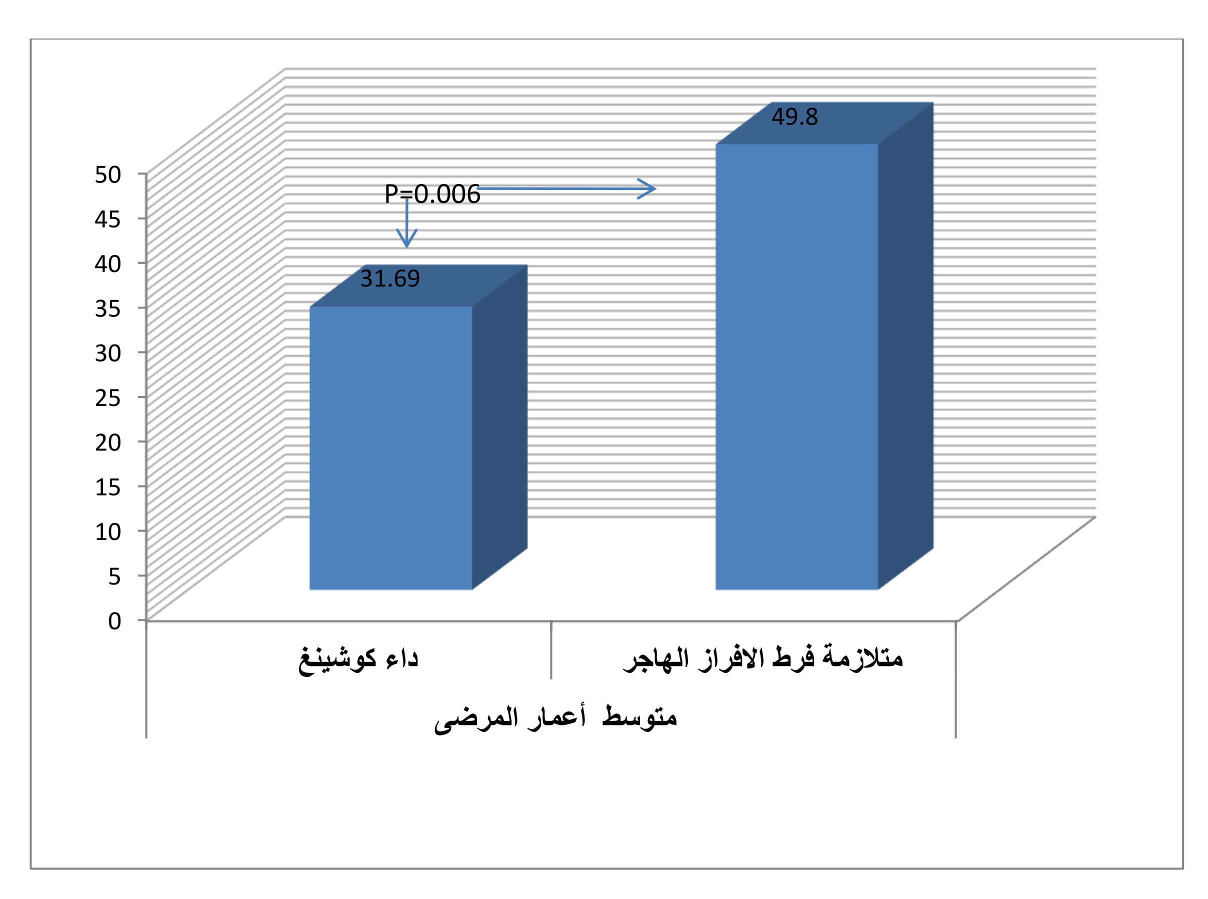
الشكل رقم (٧) يظهر المحور العمودي توزع أعمار المرضى حسب سن الإصابة بالسنوات حيث نلاحظ أن أعمار المصابين تتروح بين ٩ و ٥٥ سنة لكن الغالبية تتوزع بين ٢٢ و٣٨ سنة بمتوسط مقداره ٣١ سنة.

الشكل رقم (٨) توزع أعمار المرضى المصابين بمتلازمة فرط الافراز الهاجر.



الشكل رقم (٨) يظهر توزع أعمار المصابين بمتلازمة فرط الافراز الهاجر حيث يتوزع بين ٣٠ و٦٧ سنة بمتوسط قدره ٤٩.٨ سنة.

الشكل رقم (٩) مقارنة بين متوسط أعمار المصابين بداء كوشينغ ومتوسط أعمار المصابين بمتلازمة فرط الإفراز الهاجر.



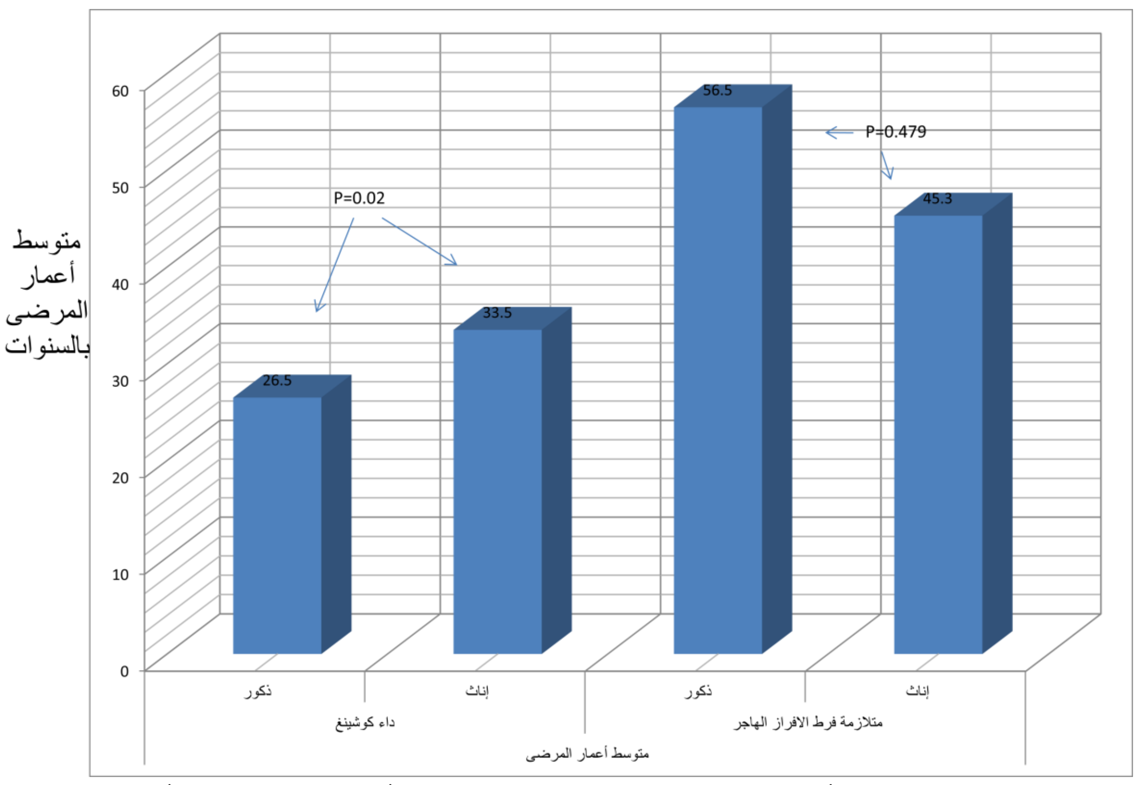
<u>الشكل رقم (٩) متوسط أعمار المصابين بمتلازمة فرط الإفراز الهاجر أكبر من متوسط أعمار المصابين بداء كوشينغ مع p value ذات دلالة هامة إحصائياً.</u>

بالنسبة لاختلاف إصابة الجنسين وجد أنّه في متلازمة كوشينغ الناجمة عن ورم نخامي كان عدد الذكور ١٦ مريضاً (٢٤ %) وعدد الاناث ٥٠ مريضة (٧٥.٧٥%) بينما كان عدد الذكور في متلازمة كوشينغ الناجمة عن فرط الافراز الهاجر اثنين (٤٠ %) وعدد الاناث ثلاثة (٦٠ %).

تمّ حساب متوسط أعمار الذكور المصابين بداء كوشينغ ومقارنتها مع متوسط أعمار الإناث فكان (٢٦.٥ ±٩.٢٩) سنة بالنسبة للذكور و (٣٣.٣±١١.٣٥) سنة للإناث.
وبمقارنة المتوسطات باستعمال Mann-whitney U test كانت P=0.02.

أمّا متوسط أعمار الذكورالمصابين بفرط الافراز الهاجر بالمقارنة مع متوسط أعمار الإناث فكان (٥٦.٥ ±١٤.٨) سنة للذكور و (٤٥.٣±١٣.٤) سنة للاناث. وبمقارنة المتوسطات باستعمال Mann-whitney U test كانت P=0.479.الشكل رقم (١٠).

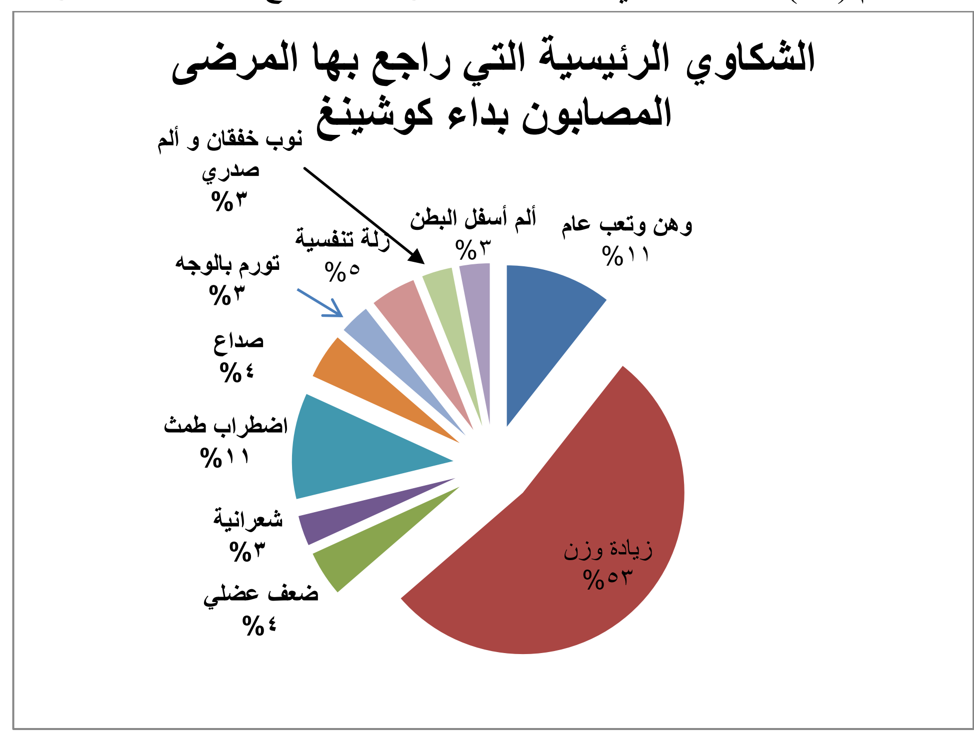
الشكل رقم (١٠) مقارنة متوسط أعمار الذكور المصابين بداء كوشينغ بمتوسط أعمار الاناث ومقارنة متوسط أعمار الذكور المصابين بمتلازمة فرط الافراز الهاجر مع متوسط أعمار الاناث.



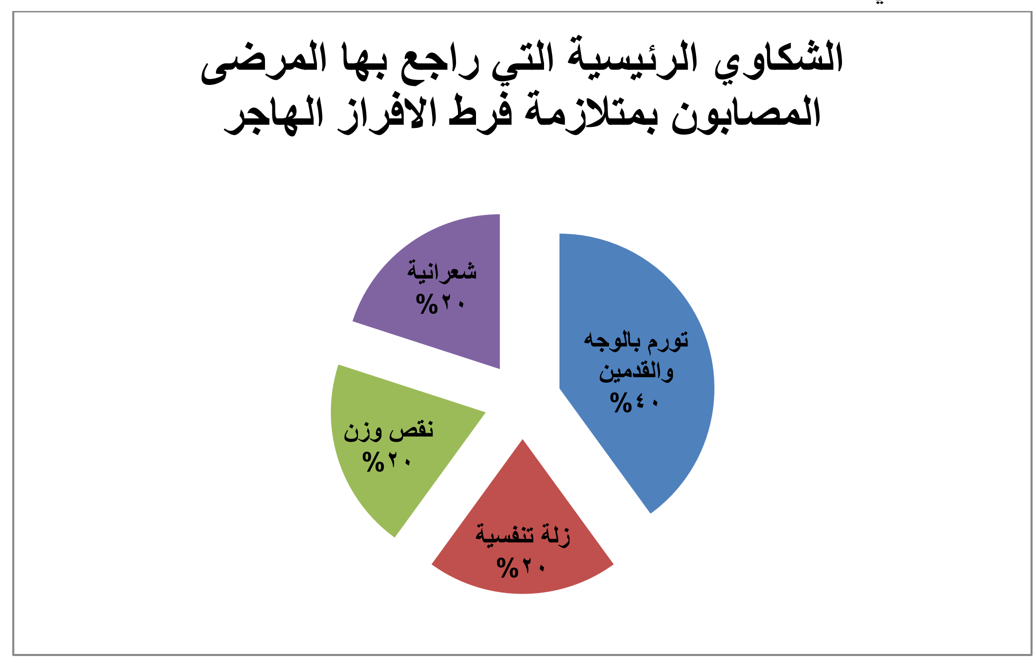
الشكل رقم (١٠) متوسط أعمار الذكور المصابين بداء كوشينغ أصغر من متوسط أعمار الإناث، و متوسط أعمار الإناث المصابين بمتلازمة فرط الافراز الهاجر أصغر من متوسط أعمار الذكور.

بالنسبة للشكايات التي راجع بها المرضى المصابون بداء كوشينغ الشكل رقم (١١) ٥٣% منهم راجعوا بشكوى زيادة الوزن، بينما توزع الباقي بين تعب ووهن عام و ضعف عضلي و اضطراب طمث و صداع و زلة تنفسية. أما بالنسبة لمتلازمة فرط الافراز الهاجر الشكل رقم (١٢) فقد شكى ٤٠% من المرضى من تورم بالوجه والقدمين والباقي توزع بين نقص الوزن و الشعرانية والزلة التنفسية.

الشكل رقم (١١) نسب الشكاوي الرئيسية لمرضى داء كوشينغ المراجعين لمشفى الأسد الجامعي.

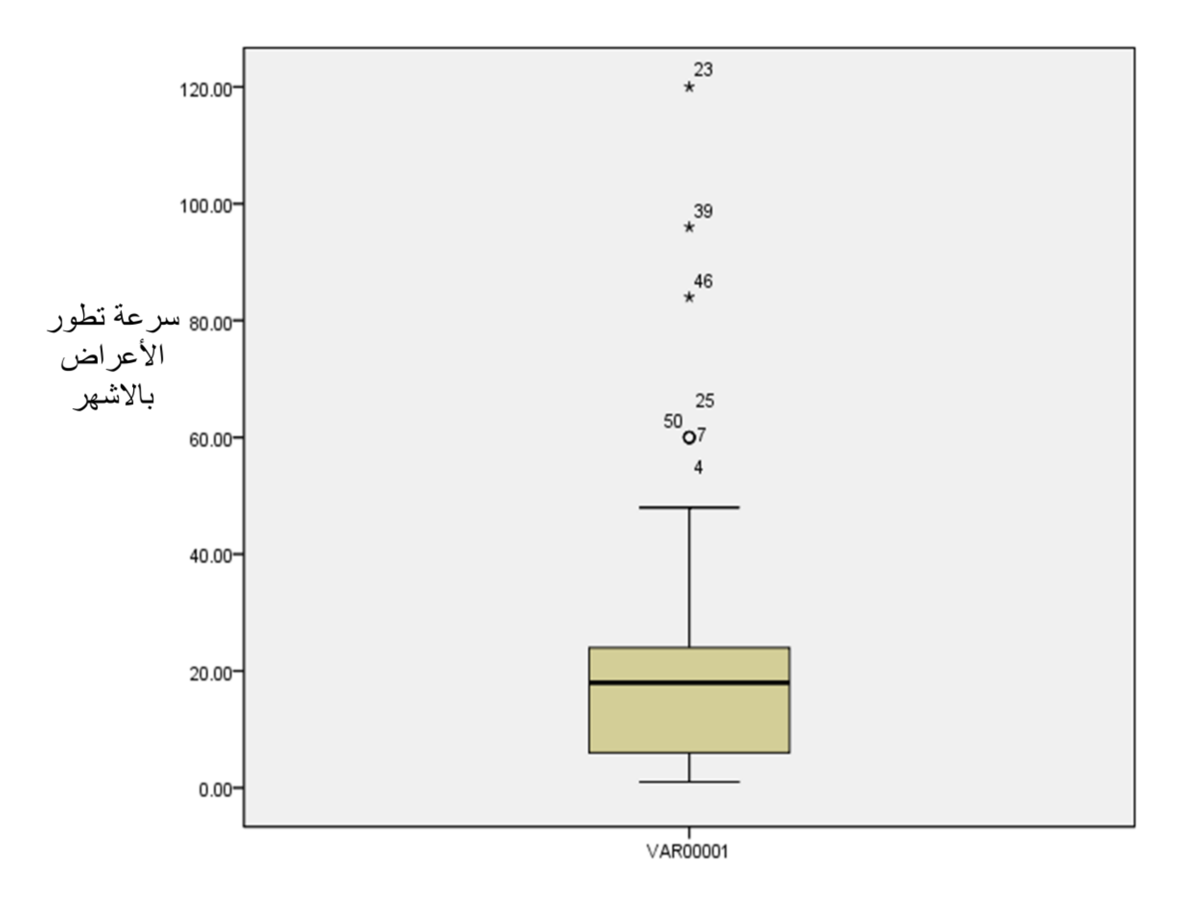


الشكل رقم (١٢) نسب الشكاوي الرئيسية لمرضى متلازمة فرط الافراز الهاجر و المراجعين لمشفى الأسد الجامعي.



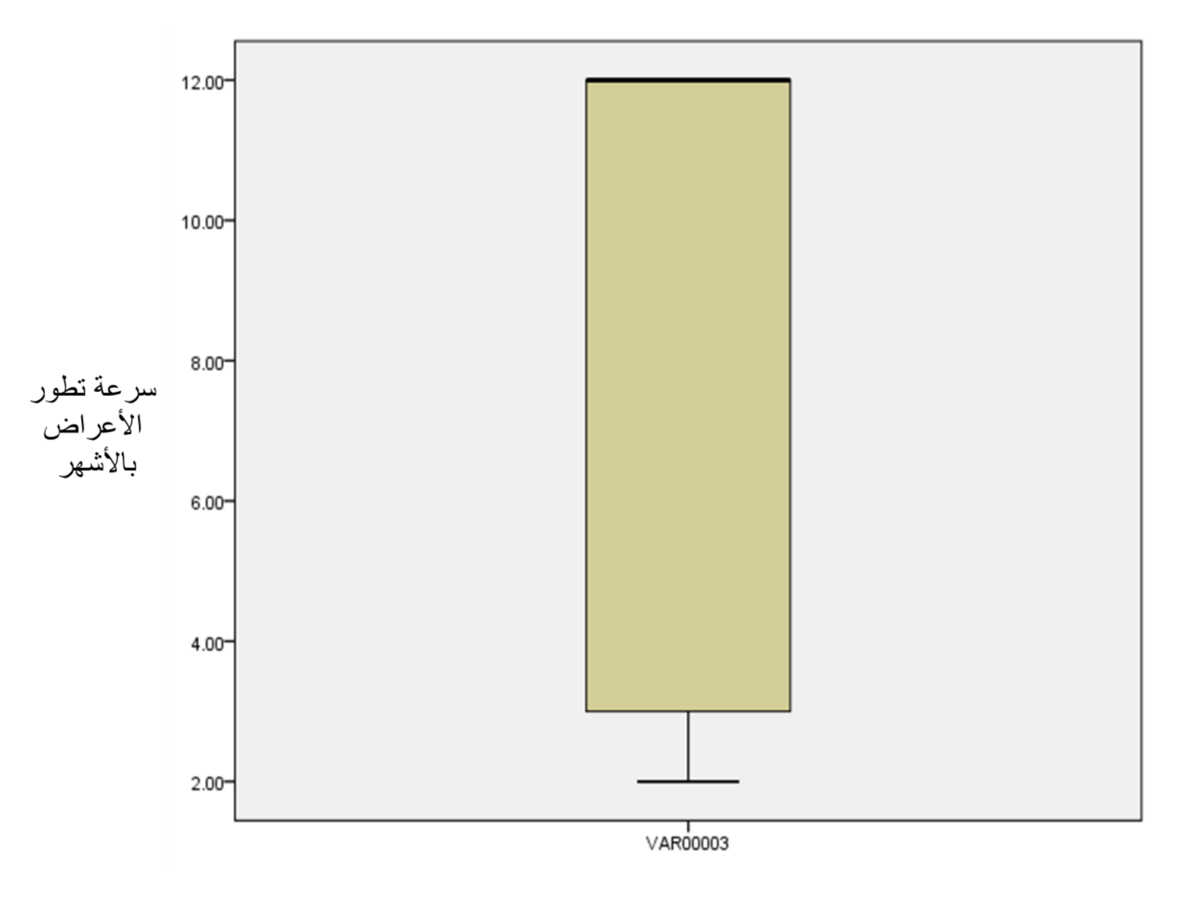
كان متوسط سرعة تطور الأعراض بالأشهرعند مرضى داء كوشينغ (٢٢.١٦ ± ٢٣.١٣٤) شهراً الشكل رقم (١٣). بينما كان متوسط سرعة تطور الأعراض بالأشهر عند مرضى متلازمة فرط الافراز الهاجر(٨.٢ ± ٥.٢) شهراَ الشكل رقم(١٤)

الشكل رقم (١٣) متوسط سرعة تطور الأعراض بالأشهر لدى المرضى المصابين بداء كوشينغ.



<u>الشكل رقم (١٣) متوسط سرعة تطور الأعراض بالأشهر حيث تساوي تقريباً ٢٠ شهراً ويتوزع غالبية المرضى حول هذه المدة رغم وجود ٧ أو ٨ حالات بعيدة جداَعن المتوسط تقيس أقصاها ١٢٠ شهراَ.</u>

الشكل رقم (١٤) متوسط سرعة تطور الأعراض بالأشهرعند مرضى متلازمة فرط الافراز الهاجر.

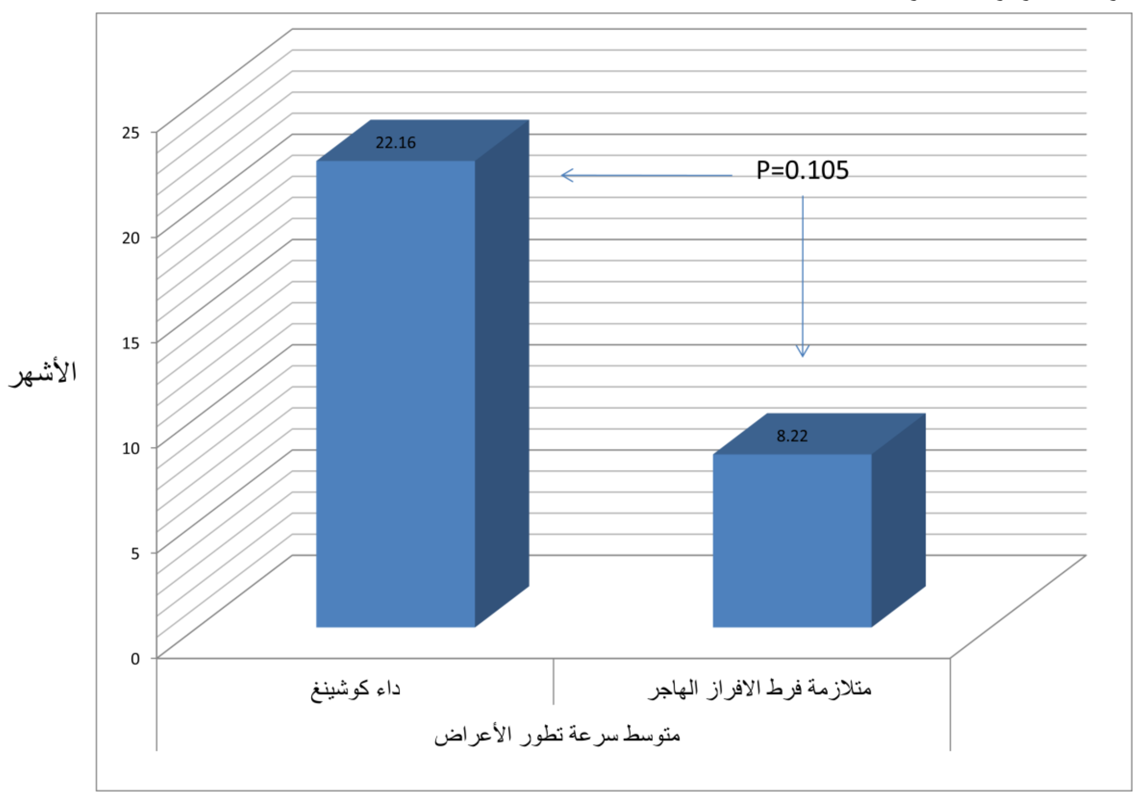


<u>الشكل رقم (١٤) سرعة تطور الأعراض بالأشهر لدى المرضى المصابين بمتلازمة فرط الإفراز الهاجر حيث نرى أنها تتراوح بين شهرين و ١٢ شهر بوسطي قدره ٨ أشهر.</u>

وبمقارنة المتوسطات باستعمال Mann-whitney U test وحساب p value نجد أن p=٠.١٠٥.

ويظهر الشكل رقم (١٥) ذلك.

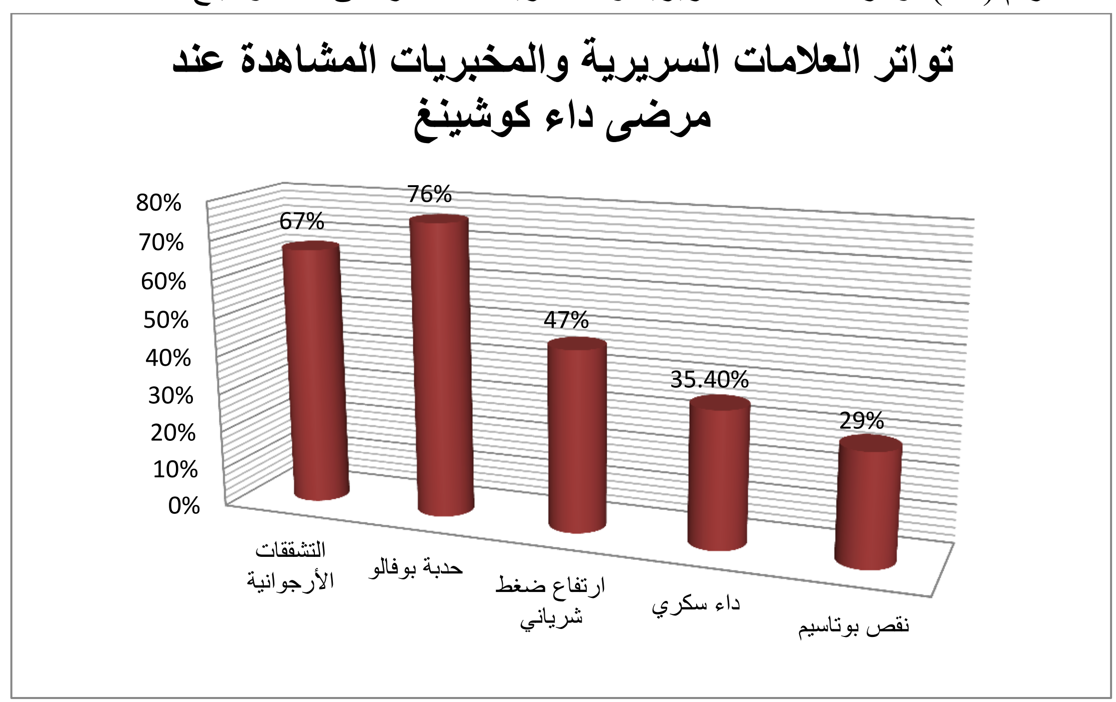
الشكل رقم (١٥) مقارنة بين سرعة تطور الأعراض بالأشهر عند مرضى داء كوشينغ ومتلازمة فرط الافراز الهاجر.



الشكل رقم (15) متوسط سرعة تطور الأعراض عند مرضى داء كوشينغ هو ٢٢.١٦ شهراً بينما بالمقابل نلاحظ أن متوسط تطور الأعراض بالأشهر عند مرضى فرط الافراز الهاجر هو ٨.٢٢ شهراَ.

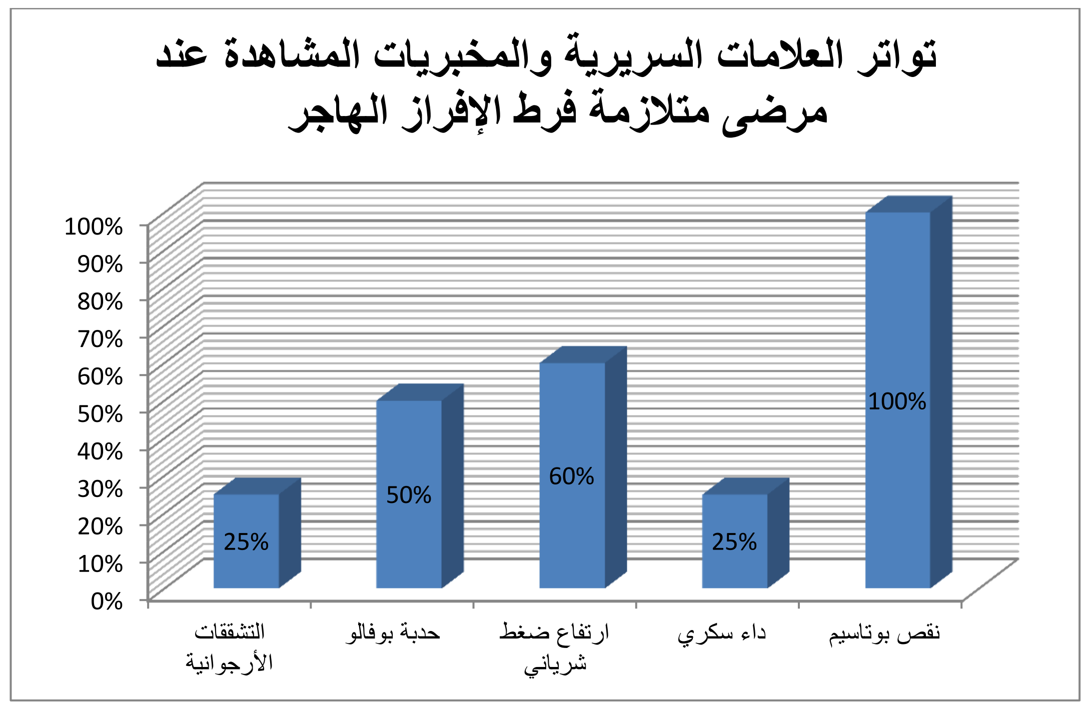
بالنسبة لتواتر الأعراض والعلامات السريرية المشاهدة عند مرضى داء كوشينغ الشكل رقم (١٦) بالمقارنة مع متلازمة فرط الإفراز الهاجرلـ ACTH الشكل رقم (١٧) فهي (٦٧% مقابل ٢٥%) للتشققات الأرجوانية و(٧٦% مقابل ٤٠%) بالنسبة لحدبة بوفالو و(٤٧% مقابل ٦٠%) لارتفاع ضغط شرياني و(٣٥.٤% مقابل ٢٥%) للداء السكري الصريح و(٢٨.٨% مقابل ١٠٠%) لوجود نقص البوتاسيوم.

الشكل رقم (١٦) تواتر العلامات السريرية و المخبريات عند مرضى داء كوشينغ.



الشكل رقم (١٦) ظهور حدبة بوفالو هي العلامة الأبرز حيث وجدت لدى ٧٦% من المرضى بينما كان نقص البوتاسيوم العلامة الأقل تواتراَ.

الشكل رقم (١٧) تواترالعلامات السريرية و المخبريات المشاهدة عند متلازمة فرط الإفراز الهاجر لـ ACTH



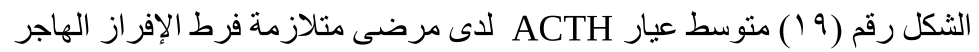
الشكل رقم (١٧) العلامة الأكثر مشاهدة هي نقص البوتاسيم وقد شكلت ١٠٠% من مرضى متلازمة فرط الإفراز الهاجر لـ ACTH، بينما ظهور التشققات الأرجوانية كان العرض و العلامة الأقل تواتراَ.

تمّ حساب متوسط عيار الـ ACTH عند مرضى داء كوشينغ فكان (٨٩.٦٥ ± ٧٩.١١) pg/ml بينما كان متوسط عيار الـ ACTH عند مرضى متلازمة فرط الافراز الهاجر (٢٣١.٥ ± ١٩٠.٥) pg/ml ويظهر الشكلان (١٨) و (١٩) متوسط عيار الـACTHعند مرضى داء كوشينغ ومتلازمة فرط الإفراز الهاجر على التوالي.

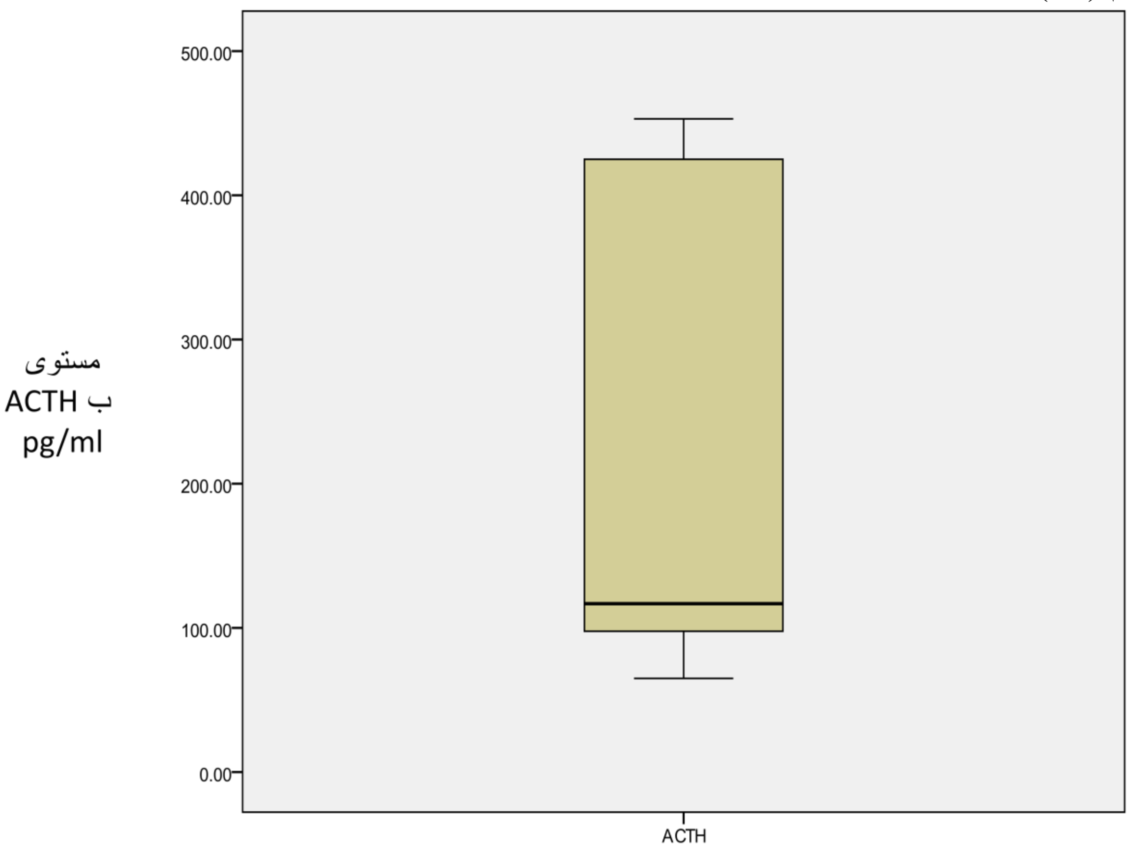
الشكل رقم (١٨) متوسط عيار الـ ACTH عند مرضى داء كوشينغ

مستوىACTH
ب pg/ml

<u>الشكل رقم (١٨) تزراحت مستويات الـ ACTH بين١٤.٣٧ و٤٢٦ مع التواتر الأكبر للأرقام حول المتوسط الذي يساوي ٨٩.٦.</u>



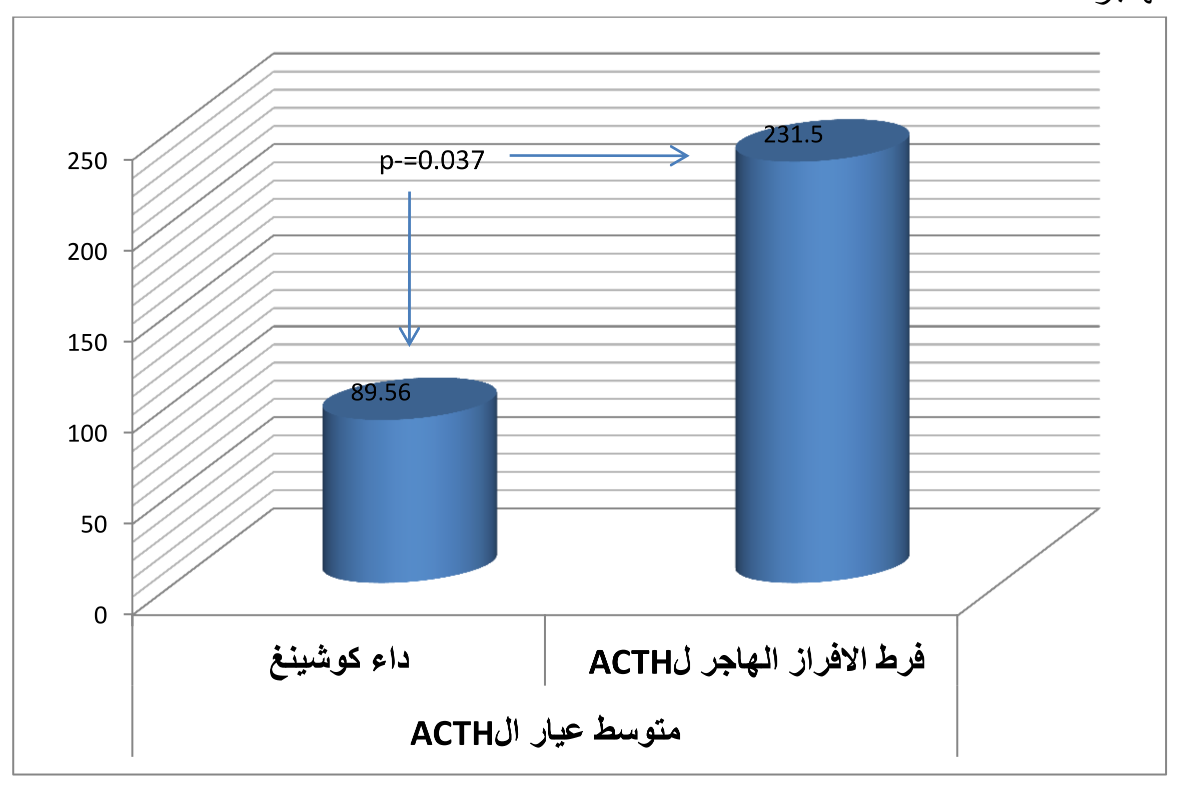
الشكل رقم (١٩) متوسط عيار ACTH لدى مرضى متلازمة فرط الإفراز الهاجر



الشكل رقم (١٩) يظهر أن قيم الـ ACTH تتراوح ٦٥ و ٤٥٠ بمتوسط قدره ٢٣١ pg/ml.

بمقارنة هذين المتوسطين الشكل رقم (٢٠) باستعمال Mann-Whitney U test وحساب p value نجد أن p=٠.٠٣٧.

الشكل رقم (٢٠) مقارنة متوسط عيار الـ ACTH عند مرضى داء كوشينغ و متلازمة فرط الإفراز الهاجر



الشكل رقم (٢٠) متوسط عيار الـ ACTH عند مرضى داء كوشينغ يساوي ٨٩.٥٦ بينما متوسط عيار الـ ACTH عند مرضى متلازمة فرط الإفراز الهاجر تساوي ٢٣١.

عدد حالات الماكروأدينوما هو أربع حالات من أصل ٦٦ (٦.٠٤%). حالتان كان اختبار ٨ ملغ فيهما إيجابياً وحالتان كان سلبياً.
أجريت قثطرة الجيب الصخري عند سبع حالات من أصل ٧١ مريضاً لديهم داء كوشينغ.

وأخيراً تمّ حساب الحساسية والنوعية و القيمة التنبؤية الإيجابية والقيمة التنبؤية السلبية لاختبار ٨ ملغ ديكساميتازون وذلك باعتبار الاختبار إيجابي عندما يحصل تثبيط لقيمة الكورتيزول الصباحي بعد تناول ٨ ملغ ديكساميتازون عند الساعة ١١ ليلاً من اليوم السابق أكثر من ٥٠% فكانت النتائج كالتالي :

كان الاختبار ايجابياً لدى ٤٦ مريضاً من أصل ٦٦ مريضاً لديهم داء كوشينغ الذين استوفوا شروط الدراسة، بينما كان إيجابياً لدى حالة واحدة من أصل خمس حالات لديهم متلازمة فرط الإفراز الهاجر.

كانت حساسية الاختبار ٦٩.٦ % و نوعيته ٨٠ % أما القيمة التنبؤية الايجابية فكانت ٩٧.٨ % و القيمة التنبؤية السلبية ١٦%.

وبعد ذلك تم حساب الحساسية والنوعية لدى مرضى متلازمة كوشينغ في حالة microadenoma.أي تمَ حذف حالات الـ macroadenoma.

فكانت النتائج كالتالي:

الحساسية ٧٢% و النوعية ٨٠%.

بعدها تم حساب الحساسية و النوعية في حال اعتبار نسبة التثبيط بعد إعطاء ٨ ملغ ديكساميتازون أكثر من ٨٠%. وكانت النتائج كالتالي:

حساسية الاختبار ٥١% أما النوعية فكانت ١٠٠%.

بالنسبة للمرضى السبعة الذين أجروا قثطرة جيب صخري ٦ منهم كان لديهم اختبار التثبيط بالجرعات العالية سلبياَ (٨٥%) بينما حالة واحدة كان الاختبار فيها إيجابياَ مع سلبية المرنان.

٤. المناقشة والتوصيات

مناقشة:

وجدنا أن عدد المرضى المصابين بداء كوشينغ ٧٠ مريضاً (٩٣.٣ %) أما المرضى المصابين بمتلازمة فرط الإفراز الهاجر فكانوا خمسة مرضى (٦.٦٦%)، وبالمقارنة مع الدراسات العالمية نجد أن النسب بالنسبة لمتلازمة فرط الإفراز الهاجر تراوحت بين ٥.٨% وحتى ١٧%. [الشكل رقم (٤)] وقد يعود هذا الاختلاف بالنسب لكون الأعراض التي يعاني منها مرضى متلازمة فرط الإفراز الهاجر غير نوعية (زيادة وزن أو نقص وزن و اضطراب طمث و ارتفاع ضغط شرياني و الوهن و التعب عام) و بالتالي فإن هؤلاء المرضى يقيّمون من قبل أطباء من مختلف الاختصاصات و في كثير من الأحيان لا يتم تشخيصهم بشكل صحيح(15)

الجدول رقم(٤) نسبة الإصابة بمتلازمة فرط الافراز الهاجر في الدراسات المختلفة:

الدراسة	عدد المرضى	نسبة الإصابة بمتلازمة بفرط الافراز الهاجر
دراستنا ٢٠١٢	٧٥	%٦.٦٦
الدراسة اليابانية ٢٠٠٩(١٨)	٨٨	%١٧
الدراسة البرازيلية ٢٠٠٧(١٩)	٧٤	%٩.٥
الدراسة الايطالية ١٩٩٩(١٦)	٤٢٦	%٥.٨٦
الدراسةالأميريكية ١٩٩٧(١٥)	١١٢	%١٥.٢

تمت باقي الدراسة الإحصائية على ٧١ مريضاً استوفوا شروط البحث.

بالنسبة لمتوسط أعمار المصابين بداء كوشينغ بالسنوات (٣١.٦٩ ± ١١.٢٢) أصغر من متوسط أعمار المصابين بفرط الافراز الهاجربالسنوات (٤٩.٨± ١٣.٥) وكانت النتائج السابقة ذات دلالة هامة إحصائياً حيث كانت $p=0.038$.

بالمقارنة مع الدراسات العالمية نلاحظ وجود نتائج متقاربة الجدول رقم (٥).

الجدول رقم (٥) متوسط أعمار المصابين بداء كوشينغ ومتلازمة فرط الإفراز الهاجر

الدراسة	متوسط أعمار المصابين بداء كوشينغ	متوسط أعمار المصابين بمتلازمة فرط الافراز الهاجر
دراستنا ٢٠١٢	(١١.٢٢±٣١.٦٩)	(١٣.٥±٤٩.٨)
الدراسة اليابانية ٢٠٠٩(١٨)	(١.٥±٣٥.٣)	(٢.١±٤٠.٢)
الدراسة البريطانية2000(١١)		(14.8 ± ٣٧.٦)
الدراسة الأميركية ١٩٩٧ (١٥)	٤٠.٢	٥١.٩

كان عدد المصابين بداء كوشينغ (١٦ ذكراً+٥٠ انثى) بينما كان عدد المصابين بمتلازمة فرط الإفراز الهاجر(ذكرين و ثلاث إناث). نلاحظ أن النسب السابقة مساوية للدراسات العالمية التي رجحت إصابة الاناث

أكثر من الذكور في داء كوشينغ بينما النسب تقريباً متقاربة بين الجنسين عند مرضى متلازمة فرط الإفراز الهاجر [١١-١٥-١٦-١٨].

وجدنا أن متوسط أعمار الذكور المصابين بداء كوشينغ أصغر من متوسط أعمار الإناث وباستخدام اختبار Mann-whitney U test كانت p=0.02. أي أن النتيجة ذات دلالة هامة احصائياً.

بينما متوسط أعمار الذكور المصابين بفرط الافراز الهاجر أكبر من متوسط أعمار الإناث. لكن هذه النتائج غير هامة إحصائياً حسب قيمة p التي تساوي =٠.٤٧٩.(الغالب أن العينة صغيرة).

بالنسبة للشكاوي التي راجع بها المرضى المصابون بداء كوشينغ وجدنا أن زيادة الوزن كانت العرض المسيطر في ٥٣% من المرضى، بينما توزع الباقي بين التعب والوهن عام والضعف العضلي و اضطراب طمث و الصداع والزلة التنفسية. أما بالنسبة لمتلازمة فرط الافراز الهاجر فكان تورمالوجه والقدمين هو العرض الأكثر تواتراً في ٤٠% من المرضى والباقي توزع على نقص الوزن و الشعرانية و الزلة التنفسية وقد يكون لسرعة تطور الأعراض عند مرضى فرط الإفراز الهاجر دور أساسي في عدم تطور زيادة الوزن بل سيطرة الأعراض الاستقلابية حيث وجدنا أن ١٠٠% من مرضى متلازمة فرط الإفراز الهاجر لديهم نقص بوتاسيوم مقابل ٢٩% عند مرضى داء كوشينغ.

كان متوسط سرعة تطور الأعراض عند مرضى داء كوشينغ هو ٢٢.١٦ شهراً بينما متوسط سرعة تطور الأعراض بالأشهر عند مرضى فرط الإفراز الهاجر هو ٨.٢٢ شهراً وبالتالي فإن داء كوشينغ أبطأ سيراً وأميل إلى تأخر التشخيص من متلازمة فرط الإفراز الهاجر وهذه النتيجة غير هامة إحصائياً حيث تم حساب p value باستخدام Mann-Whitney U test وكانت تساوي ٠.١٠٥، قد يكون السبب صغر حجم العينة و عدم كفايتها للمقارنة.

وبالمقارنة مع الدراسات العالمية نجد في دراسة(David et al 1997) أن متوسط سرعة تطور الأعراض بالأشهر كان ١١.٦ لمتلازمة فرط الإفراز الهاجر مقابل ٣٩.٣ لداء كوشينغ [١٥]. وبالتالي النتائج متقاربة.

إن متوسط عيار الـ ACTH عند مرضى داء كوشينغ يساوي ٨٩.٥٦ pg/ml بينما متوسط عيارالـ ACTH عند مرضى متلازمة فرط الإفراز الهاجر تساوي ٢٣١ pg/ml. وهذه النتيجة هامة إحصائياً حيث تمّ حساب p value باستخدام Mann-Whitney U test وكانت تساوي ٠.٠٣٧. ولذلك كلما كان ارتفاع الـ ACTH أكثر ازداد التوجه نحو متلازمة فرط الإفراز الهاجر.

وبالمقارنة مع الدراسات العالمية الجدول رقم (٦):

	عيار ACTH بـ pg/ml	
الدراسة	داء كوشينغ	متلازمة فرط الإفراز الهاجر
دراستنا	٨٩.٦٥	٢٣١.٥
الدراسة البريطانية ٢٠٠٦.[١١]		٣٥٨
الدراسة الأميركية ١٩٩٧[١٥]	٧٨	٢١٠

بالنسبة للحساسية والنوعية لاختبار التثبيط بـ ٨ ملغ ديكساميتازون

قامت العديد من الدراسات العالمية من أجل تقييم هذا الاختبار وسنستعرض فيما يلي أهم الدراسات:

١. في دراسة أجريت في الولايات المتحدة الأميريكية على ١١٢ مريضاً عام **١٩٩٧** لديهم متلازمة كوشينغ معتمدة على الهرمون الموجه لقشر الكظر أثبت لديهم داء كوشينغ عن طريق قثطرة الجيب الصخري ومعايرة الهرمون الموجه لقشر الكظر، أبدى اختبار التثبيط بالجرعات العالية من الديكساميتازون درجة من التثبيط تراوحت بين ٠-٩٩% حيث كانت نسبة الحساسية والنوعية لاختبار الجرعات العالية من الديكساميتازون ٨١% للحساسية و ٦٦% للنوعية ولا يوجد نقطة حدية للتثبيط تضمن نوعية تصل إلى ١٠٠% لذلك اعتبر الاختبار غير مفيد كاختبار وحيد لتشخيص أسباب داء كوشينغ و يجب الأخذ بعين الاعتبار المعطيات السريرية والتحاليل المخبرية و الموجودات الشعاعية في التشخيص التفريقي الذي يكون واضحاً في بعض الحالات ولكنه غير كاف في العديد منها و قد نضطر لإجراء الاختبار الغازي المؤكد و هو قثطرة الجيب الصخري.[١٥]

٢. في دراسة راجعة متعددة المراكز في ايطاليا نشرت عام **١٩٩٩** أجريت على ٤٢٦ مريضاً لديهم متلازمة كوشينغ وذلك من أجل تقييم الاختبارات المتعددة في التشخيص، تبين أن الانخفاض في قيمة الكورتيزول الصباحي أكثر من ٨٠ % بعد اختبار التثبيط ب ٨ ملغ تنفي احتمالية متلازمة كوشينغ المعتمدة على الهرمون الموجه لقشر الكظر الهاجر لكنها تحمل قيمة تنبؤية سلبية قليلة فهناك العديد من الحالات مثبتة داء كوشينغ ولم تثبط أقل من ٨٠%.[١٦]

٣. وجاء في دراسة أخرى في المملكة المتحدة نشرت عام **٢٠٠٦** أجريت ما بين العام (١٩٦٩-٢٠٠١) على ٣١٨ مريضاً منهم ٤٠ مريضاً لديهم متلازمة كوشينغ معتمدة على الهرمون الموجه لقشر الكظر الهاجر، أجري لـ ٣٣ منهم (وهم الذين أثبتت اصابتهم بالتشريح المرضي) اختبار التثبيط بالجرعات العالية وقد حصل تثبيط أكثر من ٥٠% من قيمة الكورتيزول الصباحي في ٣ حالات فقط (حساسية

الاختبارفي حال داء كوشينغ ٩١%) وعند تعديل المعيار واعتبار الاختبار إيجابياً في حال تثبيط أكثر من ٦٠ % هناك حالة واحدة ايجابية (حساسية ٩٧%) [١٧] .

٤. في دراسة أجريت في اليابان نشرت عام ٢٠٠٩ أجريت ما بين (١٩٧٨-٢٠٠٨) على ٨٨ مريضاً لديهم متلازمة كوشينغ المعتمدة على الهرمون الموجه لقشر الكظر حصل تثبيط أكثر من ٥٠% وذلك عند ٨٩% من مرضى داء كوشينغ الذين لديهم أورام صغيرة وانخفضت النسبة إلى ٨٠% وذلك عند جميع مرضى داء كوشينغ، أما بالنسبة للهاجر فقد حصل تثبيط عند ٥٠% من المرضى الذين لديهم كارسينوئيد قصبي و ٠ % عند بقية أورام الرئة[١٨].

٥. في دراسة أجريت عام ٢٠٠٨ في البرازيل على ٧٣ مريضاً لديهم متلازمة كوشينغ داخلية المنشأ وذلك من أجل تقييم الاختبارات غير الغازية في التشخيص التفريقي لمتلازمة كوشينغ تبين أنه وبعد إجراء اختبارالتثبيط ب ٨ ملغ ديكساميتازون حصل تثبيط أكثر من ٥٠% وذلك في ٧٩.٥%من مرضى داء كوشنغ و٢٨.٦% في متلازمة كوشينغ المعتمدة على الهرمون الموجه لقشر الكظر الهاجر وقد حصل تثبيط أكثر من ٨٠% (حصل تثبيط أكثر من ٨٠ % من قيمة الكورتيزول الصباحي بعد التثبيط ب ٨ ملغ ديكساميتازون) وذلك في حالات داء كوشينغ حصراً[١٩].

أما في دراستنا فقد تم حساب الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية والقيمة التنبؤية السلبية والتي تمّ حسابها لـ ٧١ مريضاً الذين حققوا شروط البحث وجدنا أنها تساوي ٦٩.٦% و٨٠% على التوالي وبذلك فإن حساسية الاختبار غير جيدة لكن نوعيته مقبولة وبالمقارنة مع الدراسات العالمية (الجدول رقم (٧)):

الجدول رقم (٧) مقارنة الحساسية والنوعية لاختبار ٨ ملغ ديكساميتازون حسب دراستنا بالدراسات العالمية:

الدراسة	عدد المرضى	الحساسية	النوعية
دراستنا	٧١	٦٩.٦%	٨٠%
الدراسة الأميركية ١٩٩٧[١٥]	١١٢	٨١%	٦٦.٧%
الدراسة اليابانية٢٠٠٩[١٨]	٨٨	٨٢%	٨٠%
الدراسة البرازيلية١٩٩٩[١٩]	٧٤	٧٩%	٧٣%
الدراسة البريطانية٢٠٠٥[١١]		٩١%	

نجد أن حساسية الاختبار في دراستنا منخفضة قليلاً مقارنة بالدراسات العالمية حيث لدينا عدد لابأس به من الحالات (٢٠) التي كان فيها الاختبار سلبياً رغم وجود المرض. لكن نوعيته جيدة وحتى أنها أعلى من بعض الدراسات العالمية وقد يكون السبب قلة عدد الحالات لمتلازمة فرط الإفراز الهاجر و الغالب هو أن الحالات قد تكون راجعت الشعب المختلفة في المشفى أو أن الأعراض فيها كانت غير وصفية وبالتالي لم يتم تشخيصها.

وجدنا أن القيمة التنبؤية الإيجابية كانت ٩٧.٨ %وهي قيمة جيدة جداً وتعكس ارتفاع احتمالية وجود داء كوشينغ(٩٧.٨%)عند المرضى الذين كان لديهم اختبار ٨ ملغ إيجابياً. بينما كانت القيمة التنبؤية السلبية منخفضة (١٦%) وهي تدل على أنه في حال كان الاختبار سلبياً فإن ١٦% هم ليس لديهم المرض وبذلك فإن نسبة السلبية الكاذبة مرتفعة.

عندما تم رفع درجة التثبيط التي اعتبر عندها الاختبار إيجابيا إلى أقل من ٨٠% وصلنا إلى نوعية ١٠٠% لكننا بالمقابل خفضنا الحساسية إلى ٥١% وبالتالي فإن هنالك العديد من الحالات المثبتة أنها داء كوشينغ ويكون لديها الاختبار سلبياً. وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية [١٥-١٦-١٧].

وجدنا أن اختبار ٨ ملغ ديكساميتازون هو اختبار موجه وهام في التشخيص التفريقي لمتلازمة كوشينغ حيث أن إيجابيته تكون موجهة بشكل كبير إلى وجود داء كوشينغ وكلما كانت نسبة التثبيط الحاصلة على مستوى الكورتيزول الصباحي أكبر كلما كانت كانت النتيجة نوعية بشكل أكبر أي أن الأورام المنتبذة لا تثبط قيمة الكورتيزول الصباحي بعد الجرعات العالية من الديكساميتازون(٨ملغ) لقيم أقل من ٨٠%من الكورتيزول القاعدي.

التوصيات:

- تقييم المريض ضمن كل المعطيات عند تشخيص سبب متلازمة كوشينغ العمروالجنس وسرعة تطور الأعراض والعرض الرئيسي الذي يراجع به المريض ووجود اضطراب استقلابي مرافق كنقص البوتاسيوم مثلاً، نسبة ارتفاع الـ ACTH، مرنان النخامى. ولا يكفي الاعتماد على فحص واحد لتأكيد التشخيص.
- الأخذ بعين الاعتبار متلازمة فرط الإفراز الهاجر عند مقاربة مريض مسن لديه مجموعة غير وصفية من الأعراض من نقص وزن ووهن وتعب عام مع وجود ارتفاع ضغط شرياني ونقص بوتاسيوم، و بالتالي إجراء مجموعة اختبارات المسح الضرورية لنفي فرط الكورتيزولية.
- سحب الدم لمعايرة كورتيزول الدم ١١ ليلاً بعد ٢٤-٤٨ ساعة من القبول في المستشفى مع وضع قثطرة وريدية قبل سحب الدم وذلك للتخفيف قدر الامكان من الشدّة التي تكون مسؤولة عن الإيجابية الكاذبة للاختبار.
- يُقترح استخدام معايرة الكورتيزول اللعابي ١١ ليلاً كاختبار نخل لأنه ذو حساسية ونوعية جيدة جداً، ويوفر الاستشفاء.
- بالنسبة لمعايرة الكورتيزول الحر في بول ٢٤ ساعة يفيد تكرار عملية الجمع ٢-٣ مرات مع معايرة الكرياتينين في تفادي خطأ المريض في الجمع وكذلك الإفراز النبضي للكورتيزول.
- إن أختبار التثبيط ب ٨ ملغ ديكساميتازون هو اختبار هام والتثبيط أقل من ٥٠% من الكورتيزول القاعدي يرجّح غالباً تشخيص داء كوشينغ، مع الأخذ بعين الاعتبار المقلد الأكبر الكارسينوئيد (١٠% من الحالات) ورفع درجة التثبيط إلى أقل من ٨٠% من الكورتيزول القاعدي تصبح النوعية ١٠٠% أي أن متلازمة فرط الإفراز الهاجر للكورتيزول لا تثبط الكورتيزول الصباحي غالباً بعد الجرعات العالية لقيم أقل من ٨٠%.
- إذا كان التثبيط الحاصل على قيمة الكورتيزول الصباحي أقل من ٨٠% ومرنان النخامى بالحقن الديناميكي سلبياً عندها يصبح إجراء قثطرة الجيب الصخري مستطباً من أجل تحديد المدخل الجراحي.
- تدريب عدد من الأطباء الشعاعيين لاجراء قثطرة الجيب الصخري ذي الحساسية والنوعية المرتفعة في حال تمّ إجراؤه من قبل فريق عمل طبي متخصص. إلا أنّ له من الاختلاطات الخطيرة التي تحد من إجرائه إلا في الحالات التي لم يتم فيها الوصول للتشخيص رغم كل الاختبارات.

لكن لا بد من إجراء قثطرة الجيب الصخري مع حقن الـ CRH لأن هناك نسبة لا يستهان بها من مرضى داء كوشينغ (٥%- ٢٠%) لديهم نسبة قاعدية منخفضة من مدروج الـ ACTH.

٥.المراجع:

1. **Stewart, Paul**. The Adrenal cortex. **Larsen, Reed. Kronenberg, Henry. Melmed, Shlomo. Polonsky, Kenneth** (2008). Williams Textbook of Endocrinology, 11th Edition; Sunders, Philadelphia.
2. **Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A** 1998 The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev 19:647-672.
3. **Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, Grossman AB** 2002 Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 87:1640-1645
4. **Plotz CM,knowlton AI,Ragan** C:the nature history of cushing syndrome.Am J Med 13:597-614,1952.
5. **Sprague RG,Randle RV,Salssa RM:**cushing syndrome.review of 100cases. Arch intern Med98:389-398,1956
6. **Soffer,LJ,Iannacone A,Gabrilove JL:**cushing’s syndrome:A study of fifty patient.Am J Med 30:129-146,1961.
7. **Urbanic RC,George JM:**Cushing’s disease_18 years’ experience .Medicine (Baltimore)60:14_24,1981.
8. **Ross EJ,Linch DC**.Cushing syndrome –killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. lancet 1982;2:646-649.
9. **Giraldi FP,Moro M,Cavagnini F**:Gender-related differences in the presentation and course of cushing’s disease.J Clin Endocrinol Metab88:1554.
10. **Morris,Damian.Grossman,Ashley and Nieman Lynnette :**Cushing’s Syndrome .**DeGroot,Leslie.Jameson Larry**(2006)Endocrinology, Fifth Edition; Sunders, Philadelphia.
11. **Ilias I,Torpy DJ,Pacak K**.Cushing’s syndrome due to ectopic corticotrophin secretion. J Clin Endocrinal Metab (2005).
12. **Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim HS, Samson SL** 2010 Ectopic corticotropin-releasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. Diagn Pathol 5:56
13. **Arnaldi G,Angelie A,Atkinson AB,et al.** Diagnosis and complication of cushing’s syndrome :a consensus statement .J Clin Endocrinol Metab 2003.
14. **James W. Findling and Hershel Raff.** Cushing’s Syndrome: Important Issues in Diagnosis and Management. J Clin Endocrinol Metab ٢٠٠٦ .
15. **David C. Aron, Hershel Raff and James W**. Findling.Effectiveness Versus Efficacy: The Limited Value in Clinical Practice of High Dose Dexamethasone Suppression Testing in the Differential Diagnosis of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing’s Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1997. Vol. 82, No.6 1780-1785.
16. **Cecilia Invitti, Francesca Pecori Giraldi, Martina De Martin,Francesco Cavagnini and** The Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. Diagnosis and Management of Cushing’s

Syndrome: Results of an Italian Multicentre Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999,Vol. 84, No. 2 440-448.

17. **A. M. Isidori, G. A. Kaltsas, C. Pozza, V. Frajese, J. Newell-Price, R. H. Reznek, P. J. Jenkins, J. P. Monson, A. B. Grossman, and G. M. Besser** The Ectopic Adrenocorticotropin Syndrome: Clinical Features,Diagnosis, Management, and Long-Term Follow-Up J. Clin. Endocrinol. Metab., February 1, 2006; 91(2): 371 - 377.
18. **Toshihiro SUDA, Kazunori Kageyama, Takeshi Nigawara, Satoru Sakihara.** Evaluation of diagnositic tests of ACTH-Dependent Cushing's Syndrome. Endocrine journal, **2009**, 65(3), 469-476.

19. **Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Canadas V, Albuquerque JL, Botelho CA, Egito CS, Arruda MJ, Silva LM, Arahata CM, Agra R, Lima LH, Azevedo M, Casulari LA**. The role of non- invasive dynamic tests in the diagnosis of Cushing's syndrome. J Endocrinol Invest. 2008 Nov;31(11):1008-13.
20. 1. Trainer PJ, Besser GM. Cushing's syndrome. In: Besser GM, Thorner MO (eds). **Comp Clin Endocrinol**. 3rd ed. Edinburgh: Mosby, **2002**. pp.